LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

IN 75 VORLESUNGEN

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

PROF. DR. OTTO FÜRTH

VORSTAND DER ABTEILUNG FÜR PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
IM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE DER WIENER UNIVERSITÄT

ZUGLEICH II. VÖLLIG NEUBEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE
DER »PROBLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND
PATHOLOGISCHEN CHEMIE«

II. BAND: STOFFWECHSELLEHRE

VI. LIEFERUNG: FETTSTOFFWECHSEL UND ALLGEMEINER STOFFWECHSEL
VORLESUNG: LXIII—LXXV

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1928

Berichtigungen.

Band I.

Seite	Zeile		lies	statt
Seite 15	Zeile 8	von oben	lies Natriumhypochlorit	statt Natriumbycholorit
» 29	» 8	» »	» Pyrrolidoncarbonsäure	» Pyrrolidinkarbonsäure
» 32	» 18	» »	» Eisessig	» Eiessig
» 44	» 11	» unten	» Willstätter	» Wilstädter
» 55	Fußnote		» $C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2}$ · CH.OH · COOH	» $C_6H_4\langle^{OH}_{CN_2}$ · CH.OH · COOH
» 59	«		» CH_2—CH_2 / CH_2 CH.COOH / NH (Ring)	» H_2C—CH_2 / H_2C CH_2—COOH / NH (Ring)
» 71	Zeile 6	von oben	» Siegfried	» Siegeried
» 113	Fußnote 12		» J. J. Smith Sharpe	» J. J. Smith
» 114	Zeile 3	von oben	» Kernmasse	» Keimmasse
» 121	Fußnote 1		» Fenaroli	» Feneroli
» 120	Zeile 9	von oben	» $C_{22}H_{39}$ über CH_2 CH CH; darunter CH(OH) CH (Ring)	» $C_{22}H_{39}$ über CH_2 CH CH; darunter CH.OH H (Ring)
» 140	Fußnote 1		» Jacobs	» Jakobs
» 140	» 5		» S. J. Thannhauser	» G. J. Thannhauser
» 150	» 2		» P. Nolf	» A. Nolf
» 150	» 4		» Mellanby	» Mallanby
» 160	Zeile 12	von oben	» Morawitz	» Marowitz

» 184 Fußnote 1
lies sauerstofffreies Blut enthaltende Gefäße statt Blut enthaltende Gefäße

» 185 Zeile 10 von unten

lies CH_3—C—C—CH_2.CH_2.COOH / CH_3—C CH / NH (Ring, C=C Doppelbindungen)

statt CH_3—C——C CH_2.CH_2.COOH / CH_3- CH / NH (Ring)

» 186 Zeile 7 von oben

lies CH_3—C——C—CH_2.CH_3 / CH_3—C CH / NH (Ring)

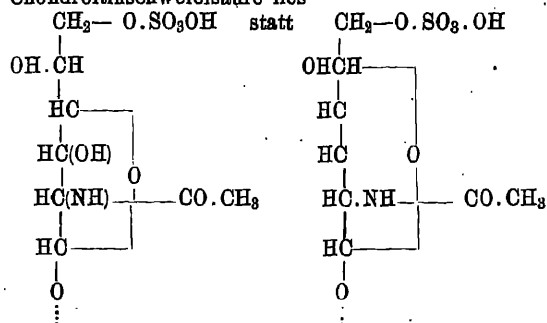
statt CH_3—C——C—CH_2.CH_3 / CH_3—CH OH / NH (Ring)

» 188 Zeile 15 von oben lies Koproporphyrin $C_{36}H_{36}N_4O_8$ statt $C_{36}H_{39}N_4O_8$

» 191 » 9 » » » Porphyrine statt Phorphyrinen

Seite	Zeile	von	lies	statt
Seite 194	Zeile 13	von oben	lies $>C=C<$ Spangen	statt $>C-C<$ = Spangen
» 210	» 8	» unten	» Gesinnungsvorgänge	» Gewinnungsvorgänge
» 231	» 4	» oben	» Kontraktionszeit	» Kondraktionszeit
» 247	» 13	» unten	» Pribram	» Przibram
» 269	» 10	» oben	» anaerobe Arbeitsphase	» aerobe
» 269	» Fußnote 1		» Untersuchungen	» Unternehmungen

» 311 bei Chondroitinschwefelsäure lies

```
   CH2— O.SO3OH      statt     CH2—O.SO3.OH
   |                           |
OH.CH                      OHCH——————┐
   |                           |      |
   HC——————┐                   HC     |
   |       |                   |      |
  HC(OH)   |                   HC     O
   |       O                   |      |
  HC(NH)———┴———CO.CH3          HC.NH——┼——— CO.CH3
   |       |                   |      |
   HC——————┘                   HC—————┘
   |                           |
   O                           O
   ⋮                           ⋮
```

Seite	Zeile	von	lies	statt
» 312	Zeile 12	von unten	lies 14% vom Gesamtstickstoff	statt 14%
» 315	» 23	» oben	» Hoppe Seylers Laboratorium	» Wöhlers Laborat.
» 395	» 16	» unten	» n/5 NaOH	» 5/n NaOH
» 395	» 8	» oben	» 1.05—1,020	» 0,05—0,020
» 519	» 8	» unten	» Desjod-Thyroxin $C_{15}H_{15}O_4N$	» $C_{15}H_{15}O_4NJ_4$

XLI. Vorlesung.

Einleitung in die Stoffwechsellehre.

Die Salzsäuresekretion im Magen.

Einleitung.

Sie alle kennen wohl das beglückende und befreiende Gefühl, das der Bergsteiger empfindet, wenn er nach langer und mühevoller Wanderung die ersehnte Höhe endlich erreicht hat und sein Auge nunmehr von der schweigenden Runde ringsumher Besitz ergreift. War das Schicksal dem Wanderer hold und wölbt sich die blaue Kuppel wolkenlos ihm zu Häupten, so mag wohl der in endlose sonnige Weiten sich verlierende Blick eine Ahnung des Ewigen und Unendlichen in ihm aufdämmern lassen. Doch solche Glückstage sind gar selten; weit öfters muß der Bergwanderer zufrieden sein, wenn tückische Nebel ihn nicht ganz um den Lohn seiner Mühe betrügen und wenigstens ein Teil der Herrlichkeiten, die er zu schauen erhoffte, ihm nicht vorenthalten bleibt. Dann mag es wohl geschehen, daß ein Ausschnitt der Bergeswelt in scharf umrissenen Formen sein Auge erfreut. Andere Regionen erscheinen von einem Dunstschleier übersponnen und lassen nur die großen Grenzlinien erraten. Auf weiten Strecken schließlich lagern dichte Wolkenbänke; und wallende, brodelnde Nebelmassen, die aus den Klüften dringen und in den Tälern sich stauen, lassen nicht ahnen, was hinter ihnen verborgen liegt.

Ähnlich ergeht es uns, da wir nach langer und mühevoller Wanderung nunmehr auf jener Paßhöhe angelangt sind, von der aus der Blick in das weite und geheimnisvolle Land der Stoffwechselphysiologie einzudringen vermag. In reizvollem Wechsel sehen wir in lichtem Sonnenscheine prangende Strecken, trübe Dunstschleier, durch die nur hie und da ein Sonnenstrahl bricht, dichte, regungslos lagernde Wolkenbänke und wogende Nebelschwaden, die das, was für uns eben noch klar und durchsichtig war, schon im nächsten Augenblicke trüb und verschwommen erscheinen lassen.

In staunender Bewunderung sehen wir jene Fülle von Arbeit, die auf dem Gebiete der Stoffwechsellehre seit jenen Tagen geleistet worden ist, da LAVOISIER zuerst zu der Erkenntnis der vitalen Verbrennungsvorgänge gelangt war und da, erst lange Zeit nachher, ROBERT MEYER und HERMANN v. HELMHOLTZ mit ihrem Feuergeiste die Fackel entflammten, welche in das Dunkel alles Werdens und Vergehens im Bereiche des Lebendigen hineinleuchten sollte. Unter der Herrschaft des Gesetzes von der Erhaltung der Energie sehen wir, von LIEBIG, PETTENKOFER, VOIT und PFLÜGER begründet, die neuere Ernährungsphysiologie erstehen; wir sehen die moderne Chemie an der Arbeit, um die Geheimnisse des intermediären Stoffwechsels zu ergründen; wir sehen die Pathologen eifrig bemüht, die von der Natur angestellten Experimente am Menschen der Physiologie dienstbar zu machen. Und doch: wie langsam scheinen uns die Fort-

schritte, wenn wir nicht die Länge des bereits zurückgelegten Weges, sondern das Ziel ins Auge fassen, das, je weiter wir schreiten, immer mehr in die Ferne rückt.

Wenn ich den Versuch wagen will, ein Bild der Probleme, welche die Stoffwechselphysiologen heute in erster Linie beschäftigen, zu entwerfen, wird es wohl am besten sein, wenn ich, ebenso wie ich die Gewebschemie mit einer Erörterung des Eiweißproblems begonnen habe, auch in der Stoffwechsellehre mit den Eiweißkörpern beginne. So möchte ich denn zunächst die Proteinsubstanzen und ihre Bruchstücke, von der Nahrungsaufnahme im Magen angefangen, auf ihrem Wege durch den Organismus bis dahin verfolgen, wo ihre Derivate in der Tiefe des intermediären Stoffwechsels verschwinden. Dann beabsichtige ich, Kohlehydrate und Fette in ähnlicher Weise zu behandeln, um mich schließlich der obersten Stufe der Stoffwechselphysiologie, der Lehre von den vitalen Verbrennungen zu nahen. Es ist ein weiter und mühseliger Weg, den ich Sie in meiner Gesellschaft zu wandeln einlade. Doch würde ich meinen Führerpflichten schlecht entsprechen, wenn ich gleich zum Beginne Ihnen die Schwierigkeiten des Anstieges schildern wollte. Besser ist es, wir begeben uns getrost und unbeirrt auf die Wanderung und versparen uns allgemeine Betrachtungen auf die Wegrasten.

Ich will also, statt weiterer einleitender Worte, lieber gleich auf den Gegenstand meiner heutigen Vorlesung eingehen, auf die Vorgänge der Eiweißverdauung im Magen.

Salzsäuresekretion im Magen.

Bekanntlich gelangt die Nahrung bei allen Säugetieren nach ihrer mechanischen Vorbehandlung durch den Kauakt zunächst in ein Reservoirgebilde, den Magen, in dem ihre eiweißartigen Bestandteile bereits der ersten Phase des Verdauungsvorganges durch das peptische Magenferment unterliegen.

Die Untersuchungen über die Sekretion des verdauenden Magensaftes an operativ und traumatisch entstandenen Magenfisteln reichen bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts zurück. Eine systematische experimentelle Durcharbeitung des Problemes der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut ist jedoch erst möglich geworden, seitdem Pawlow in genialer Weise die Magenfisteltechnik ausgestaltet hatte[1]. Indem bei einem Magenfistelhunde die Speiseröhre am Halse durchtrennt und in die Hautwunde eingenäht wird, gelingt es durch den Vorgang der »Scheinfütterung«, bedeutende Mengen ganz reinen, durch keinerlei Nahrungsbestandteile verunreinigten Magensaftes zu gewinnen, da ja alles das, was man dem hungernden Tiere zu fressen gibt, aus dem oberen Ende der Speiseröhre herausfällt, gleichzeitig aber der durch den Kauakt ausgelöste nervöse Sekretionsreiz (»psychische Sekretion«) ungestört zur Geltung kommt.

Scheinfütterung und kleiner Magen.

Einen weiteren Fortschritt erzielte Pawlow, indem er die von Klemensiewicz nnd Heidenhain herrührende Technik der Herstellung eines »kleinen Magens« wesentlich verbesserte. Wird aus der Wand des Magens einfach ein Stück herausgeschnitten, die Magenwunde verschlossen und der (aus dem Lappen gebildete) Blindsack in die Bauchwunde eingenäht, so entsteht ein »kleiner Magen«, der, während das Tier verdaut, gleichzeitig mit dem eigentlichen Magen sezernieren kann. Doch sind die Sekretionsverhältnisse in dem ersteren nichts weniger als nor-

[1] J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898 und Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 699—702.

male, da die Sekretionsnerven durchtrennt worden sind. Diesem Übelstande hilft nun PAWLOW in der Art ab, daß er bei der Operation nur die Schleimhaut des Lappens ganz durchschneidet und durch Schonung eines die Serosa und Muskularis umfassenden Stieles dafür Sorge trägt, daß die zu der Schleimhaut verlaufenden Vagusfasern direkt von der Wand des großen Magens auf den kleinen Magen übergehen können.

Daß der N. Vagus wirklich sekretorische Impulse zum Magen leitet, konnte PAWLOW zeigen: Werden beide Vagi auf dem Wege der Durchschneidung oder der Atropinvergiftung ausgeschaltet, so bleibt der Effekt der Scheinfütterung aus. Durch Reizung eines peripheren Vagusstumpfes kann Magensaftsekretion ausgelöst werden, vorausgesetzt, daß man die Reizung nicht unmittelbar nach der Durchschneidung vornimmt, vielmehr so lange wartet, bis die zum Herzen verlaufenden Vagusäste degeneriert sind.

Nervöser Sekretionsmechanismus.

Der von der Hirnrinde her im Wege der Vagusbahnen dem Magen zugeleitete mächtige Sekretionsreiz, der bei der »Scheinfütterung« eine reichliche Absonderung wirksamen Magensaftes auslöst, bleibt nach Durchschneidung der Nervi Vagi aus; nach einiger Zeit aber erfolgt eine gewisse Adaptation des Magens derart, daß die Saftproduktion immerhin in einem den Anforderungen der Verdauung genügenden Ausmaße erfolgt[1]). BICKEL beobachtete, als er bei einem Hunde sämtliche extragastrale Nerven eines Magenblindsackes durchtrennt hatte, an dem nervenlosen Magen eine kontinuierliche Sekretion normalen Saftes[2]).

Nach BICKEL besteht der Nervenapparat des Magens einerseits aus dem extragastralen System, das mit dem Zentralnervensystem in Verbindung steht, andrerseits aber aus intramuralen Geflechten. Nach Vagotomie bleibt der mächtige Sekretionsreiz nach der Fütterung aus; die Sekretion erscheint ungeregelt und protrahiert und kann noch nach eintägigem Fasten weiterbestehen (LITTHAUER). Jedoch auch der Sympathikus sendet Impulse zum Magen. Aus der Gesamtheit aller Beobachtungen ergibt sich, wie BICKEL sagt: »daß der Parasympathikus und Sympathikus exzitosekretorische Nerven zur Fundusschleimhaut senden, der Sympathikus aber außerdem, und, wie es scheint, allein, die depressosekretorischen Nerven liefert.«

Durch eine lange Reihe mühevoller und sorgfältiger Untersuchungen, von denen die Mehrzahl in den Petersburger Instituten, sowie auch im Laboratorium von A. BICKEL in Berlin ausgeführt worden ist, hat man den exzitosekretorischen Effekt der verschiedensten physiologischen und pathologischen Faktoren, von Nahrungs- und Genußmitteln, von Mineralwässern, Arzneien u. dgl. auf die Magensaftsekretion geprüft[3]). Diese Versuche sind vielfach durch Beobachtungen an Menschen mit Magenfisteln[4]) ergänzt worden, die zuweilen ähnliche Bedingungen boten, wie sie beim Scheinfütterungsversuche künstlich erzeugt werden. So ist z. B. bei einem Mädchen, dem nach Verätzung des Ösophagus eine Magenfistel angelegt worden war, später eine Ösophagotomie vorgenommen und durch einen Gummischlauch eine direkte Verbindung zwischen Ösophagusende und Magenfistel hergestellt worden. Gekaute Bissen wurden nun durch die Schlundmuskulatur mit großer Gewalt auf dem Wege dieses künst-

[1]) P. KATSCHKOWSKY (Laboratorium Pawlow), Pflügers Arch. 1901, Bd. 84, S. 6.

[2]) A. BICKEL, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 1909, S. 704. **Literatur über den nervösen Sekretionsmechanismus des Magensaftes:** Derselbe, Handb. d. Biochemie 2. Aufl. 1925, Bd. 4, S. 515—522.

[3]) **Literatur:** O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 534—542. — A. BICKEL, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 2, I. S. 66—70.

[4]) Beobachtungen von F. A. HORNBORG, F. UMBER, H. BOGEN, A. BICKEL, SASAKI, H. KAZNELSON, Pflügers Arch. 1907, Bd. 118, S. 327. — R. S. LAVENSON, Arch. intern. Med. 1909, Bd. 4, S. 271; vgl. O. COHNHEIM, Die Physiologie d. Verd. u. Ernährung 1908, S. 57.

lichen Ösophagus in den Magen befördert; andererseits war nach Abnahme der Schlauchverbindung die Möglichkeit der Anstellung eines regulären Scheinfütterungsversuches gegeben.

Nach der Auffassung der Schule von CARLSON in Chicago[1]) muß man bei der Auslösung der Magensekretion drei Phasen wohl unterscheiden: 1. Eine Hirnphase: reflektorische Auslösung der Sekretion durch Appetit, durch Anblick, Geschmack und Geruch der Nahrung; 2. Eine Magenphase, ausgelöst einerseits durch die mechanische Dehnung der Magenwände, andrerseits durch die direkte Wirkung der Ingesta auf die Magenschleimhaut; 3. Eine intestinale Phase: Einwirkung der Nahrungsstoffe oder ihrer Verdauungsprodukte auf die Darmschleimhaut, wodurch wiederum indirekt die Magensaftsekretion beeinflußt werden kann.

Wirkung psychischer Momente.

Wenn wir uns jetzt auf Grund der Versuche an Tieren und Menschen zusammenfassend klar zu machen versuchen, von welchen Faktoren die Magensaftsekretion in wirksamster Weise beeinflußt wird, sehen wir vor allem den dominierenden Einfluß des psychischen Momentes. Wir wissen jetzt, daß unter Umständen schon die Vorstellung einer wohlschmeckenden Nahrung, in noch höherem Maße aber das Kauen einer solchen nicht nur, »das Wasser im Munde zusammenlaufen« läßt, sondern auch den Saft im Magen. Daß eine assoziative Magensaftbildung existiert, hat sich an einem Magenfistelkinde mit großer Klarheit zeigen lassen: Jedesmal, wenn der kleine Patient sein Essen bekam, wurde auf einer Kindertrompete ein bestimmter Ton geblasen; nachdem man das einige Zeitlang durchgeführt hatte, genügte nun der Trompetenton allein, auch ohne das Essen, um die Magensaftsekretion auszulösen[2]). Daß Ärger und Aufregung den Appetit beeinträchtigt, hat wohl schon jeder von uns am eigenen Leibe erfahren. BICKEL hat aber den experimentellen Beweis dafür erbracht, daß einem Hunde, dessen Seelengleichgewicht durch den unliebsamen Anblick einer Katze gestört worden war, nicht nur sogleich vor Ärger der Appetit verging, daß der Verdruß vielmehr auch seine Magensaftsekretion zum Stillstand brachte[3]). Die normalen Geschmacksempfindungen sind dagegen keine unbedingte Voraussetzung einer Magensaftsekretion; denn CORONEDI sah beim Scheinfütterungsversuche einen durchaus normalen Magensaft auch dann zum Vorschein kommen, wenn er die Zunge des Tieres durch Kokainpinselung gänzlich gegen Empfindungen abgestumpft hatte[4]).

Im allgemeinen ist ja sicherlich die Tätigkeit der Magendrüsen der Sphäre des Willens entrückt. Doch wird in der Literatur als Kuriosum von einem jungen, nervösen Manne berichtet, der imstande war, willkürlich im Laufe einer Viertelstunde etwa $^1/_4$ Liter Magensaft zu produzieren und ebenso willkürlich die Sekretion zu hemmen.

Im Hunger besteht beim Hunde eine kontinuierliche, zeitweise gesteigerte Magensaftsekretion[5]).

Exzitosekretorische Reize.

Mechanische Reize sind zur Auslösung der Magensaftsekretion wenig geeignet; während jedoch PAWLOW die Wirksamkeit derselben gänzlich geleugnet hat, konnte ARTHUR SCHIFF den Nachweis erbringen, daß chronische Reize, wie sie z. B. durch in Flüssigkeiten suspendierten Streu-

[1]) A. C. JOY, Journ. of the Amer. med. Assoc. 1925, Vol. 85, p. 877.
[2]) H. BOGEN (Kinderklinik Heidelberg), Pflügers Arch. 1907, Bd. 117, S. 150.
[3]) A. BICKEL, Deutsche med. Wochenschr. 1905, 1829.
[4]) G. CORONEDI und F. DELITALA, Arch. di Fisiol. (Festschr. f. Fano) Bd. 7, S. 17; Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1910, Bd. 10, Nr. 1915.
[5]) G. F. SUTHERLAND (Labor v. Carlson) Amer. Journ. of Phys. 1921, Vol. 55.

sand u. dgl. ausgeübt werden, immerhin im Sinne einer Sekretionssteigerung wirken können[1]). Im Zusammenhange damit steht vielleicht die Beobachtung, daß sich bei Hunden, denen der Pylorus durch ein Silberband verengt worden ist, eine kontinuierliche Saftsekretion einstellt[2]).

Beim Vergleiche verschiedener Nahrungsmittel wurde die intensivste Saftsekretion nach Fleischnahrung beobachtet. Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß die Extraktivstoffe des Fleisches in dieser Hinsicht außerordentlich wirksam sind. Das Fischfleisch soll andere Fleischarten an Wirksamkeit noch übertreffen[3]). Die Wirkung von Hefeextrakten bleibt immerhin hinter derjenigen des Fleischextraktes zurück[4]). Fleischextrakt ist bemerkenswerterweise auch wirksam, wenn er subkutan oder per rectum beigebracht wird.

Welchem Bestandteile des Fleischextraktes diese außerordentlich kräftige sekretionssteigernde Wirkung zuzuschreiben sei, ist auch heute noch nicht ganz klargestellt. Nach KRIMBERG wäre diese Wirkung in erster Linie dem Karnosin beizulegen (wie ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit — Vorl. 17, S. 221 auseinandergesetzt habe). Jedoch auch das Methylguanidin, das Karnitin und das Cholin könnten vielleicht mit mehr oder weniger Recht den Rang eines »Hormons für die Magensekretion« für sich in Anspruch nehmen[5]).

Reine Proteine und Kohlehydrate sind ohne Wirkung; Fett wirkt sekretionshemmend. Kohlensäure hat eine sekretionssteigernde Wirkung, ebenso Natriumbikarbonat, insoweit es im Magen zerlegt wird. Große Gaben desselben jedoch, welche unzersetzt in den Darm gelangen, hemmen. Auch Säuerlinge steigern; alkalisch-salinische Wässer hemmen. OTTO KESTNER hat die üblichen Frühstücksgetränke wie Kaffee, Thee, Kakao und verschiedene Kaffeesurrogate genau in dieser Richtung untersucht: sie alle verdanken offenbar ihre Beliebtheit ihrer kräftigen magensafttreibenden Wirkung. Daß entfetteter Kakao weit beliebter ist, als fettreicher, erklärt sich aus dem Umstande, daß ersterer eine beinahe doppelt so starke Magensaftsekretion auslöst[6]). — Extrakte aus manchen Früchten, Gemüsen und Pilzen sollen übrigens ebenso magensafttreibend wirken wie Fleischbouillon[7]). Auch Kochsalz und manche Gewürze (Senf, Zimmt, Gewürznelken), Milch, manche Gemüse, wie Spinat, wirken magensafttreibend. Manche Amine wie das Tyramin sind ohne Wirkung, andere Amine, wie das Histamin, Cholin, Betain wirken dagegen kräftig. Von den Aminosäuren erzeugt β-Alanin

$CH_2.NH_2$
$\dot{C}H_2$ eine besonders kräftige Magensekretion. Es ist dies insofern interessant, als
$\dot{C}OOH$

es im Karnosin (s. o.) enthalten ist. Die Summe hydrolytischer oder pankreatischer Spaltungsprodukte des Kaseins vermag vom Darm aus die Magensekretion auszulösen[8]).

---

[1]) A. SCHIFF (Inst. v. R. Paltauf), Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61. S. 220.
[2]) N. B. FOSTER and A. V. S. LAMBERT, Proc. Soc. Exper. Biol. 1908, Bd. 5, S. 109.
[3]) Vgl. B. LÖNNQUIST, Skand. Arch. f. Physiol. 1906, Bd. 18, S. 194. — W. N. BOLDYREFF, Arch. f. Verdauungskr. 1909, Bd. 15, S. 268.
[4]) W. HOFFMANN und M. WINTGEN, Arch. f. Hygiene, 1907, Bd. 61, S. 187.
[5]) KRIMBERG mit KOMAROW (Riga), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 221; 1925, Bd. 157, S. 187; 1926, Bd. 167, S. 275; Bd. 176, S. 467.
[6]) O. KESTNER und B. WARBURG, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1791.
[7]) KELLOG und BOLDGRAFF, Physiol. Kongr. Stockholm—Skandin. Arch. 1926.
[8]) **Literatur:** BICKEL in Oppenheimers Handb. l. c. S. 513—514, 526—533; ferner: G. F. SUTHERLAND, Amer. Journ. of Physiol. 1921, Vol. 55. — JOY and JAVOIS (St. Louis), ebenda 1924, Vol. 68, p. 132. — MATSUYAMA, Tokyo Journ. of Biochem. 1925, Vol. 4, p. 385. — JOY, LIM, MC CARTHY (Labor. Carlson), Quart. Journ. of Physiol 1925, Vol. 15, p. 55.

Von einer Duodenalfistel aus konnte bei Hunden Magensaftsekretion am besten durch verdünnte Salzsäure (n/10—n/20) ausgelöst werden. Jedoch gelang es auch durch Seifen- und Glyzerinlösungen, durch Spinatextrakt, Histamin und Adrenalin[1].

Auf die außerordentlich zahlreichen und widersprechenden Angaben über die Wirkung der verschiedensten Bitterstoffe, Alkaloide, des Alkohols, der Mineralwässer und Neutralsalze auf die Magensaftsekretion[2] möchte ich hier nicht näher eingehen. Selbstverständlich besitzen alle diese Dinge für die Behandlung der Hyperazidität und Hypersekretion ein praktisch-medizinisches Interesse. Doch möchte ich nebenbei bemerken, daß wir uns hier auf recht unsicherem Terrain befinden, und dies um so mehr, als, wie es scheint, so manche Beschwerden, die früher einfach von den Klinikern unter den genannten Begriffen untergebracht worden sind, teilweise auf Rechnung von Motilitätsstörungen des Magens, auf Hyperästhesie der Schleimhaut u. dgl. kommen[3].

Wenn ich also hier von meinem Rechte als Theoretiker, auf derartige Dinge nicht näher eingehen zu müssen, gerne Gebrauch mache, möchte ich es nicht unterlassen, Ihre Aufmerksamkeit auf eine Reihe weiterer physiologisch bedeutsamer Faktoren hinzulenken, die geeignet sind, auf die Magensaftsekretion im Sinne einer Förderung einzuwirken.

Magensekretin.

Man hat beobachtet, daß sowohl neutralisierter Magensaft als auch durch Säureextraktion gewonnene Auszüge aus Magen- und Darmschleimhaut sowie auch aus manchen andern Organen bei subkutaner oder intravenöser Beibringung geeignet sind, die Sekretion des Magensaftes auszulösen[4]. BAYLISS und STARLING waren dementsprechend geneigt, die physiologische Bedeutung eines »Magensekretins« anzunehmen. Dieser Auffassung gemäß wäre die normale Sekretion der Magenschleimhaut auf die Zusammenwirkung zweier Faktoren zurückzuführen: Die wichtigste Rolle würde allerdings den auf dem Wege der Vagusbahnen zugeleiteten nervösen Reizen zufallen; der zweite Faktor jedoch, der, lange nachdem die Wirkung der letzteren abgeklungen ist, die Fortdauer der Magensaftsekretion bewirkt, soll chemischer Natur sein; eine in der Pylorusschleimhaut unter Einwirkung der Säure auftretende spezifische Substanz soll in das Blut gelangen und, als »Hormon« oder chemischer Bote zur Magenschleimhaut zurückkehrend, dieselbe zu neuer sekretorischer Arbeit veranlassen[5]. Ich behalte mir die Diskussion dieser Hypothese für eine spätere Vorlesung vor, in der vom Pankreassekretin die Rede sein wird[6].

---

[1] JOY and JAVOIS, Amer. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 67, p. 124. — BOYD, JOY, JAVOIS (Labor. v. Carlson) Amer. Journ of Physiol. 1926, Vol. 71, p. 464, 582, 591, 604.

[2] Ältere **Literatur:** A. BICKEL, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 66—69.

[3] Vgl. V. RUBOW, Arch. f. Verdauungskr. 1906, Bd. 12 I. — R. KAUFMANN, Zeitschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 57, S. 491.

[4] EDKINS, Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 133.

[5] E. H. STARLING, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion 1906, p. 75ff., London. — W. M. BAYLISS und E. H. STARLING, Ergeb. d. Physiol. 1906, Bd. 5, S. 676—677.

[6] Nach den Arbeiten des Laboratoriums von CARLSON in Chicago (LUCKHARDT, KEETON, KOCH, Americ. Journ. of Physiol. 1920. Vol. 50—52) extrahiert Alkohol aus dem Magen eine alkohollösliche, sekretinartige Substanz (»Gastrin«), welche, ähnlich dem Pilokarpin, eine magensafttreibende Wirkung ausübt. Atropin wirkt antagonistisch.

Kürzlich wurde im selben Institute der Versuch gemacht, den Beweis eines hormonalen Mechanismus der Magensekretion durch Transfusion und gekreuzte Zirkulation zu erbringen: »Our results possibly suggest, but do not warrant the conclusion, that humoral mechanism is concerned in part in the genesis of gastric secretion« JOY, LIM, MC CARTHY, Americ. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 74, p. 646.

Sekretionshemmung.

Neben Faktoren, welche die Magensaftsekretion auslösen, kennen wir auch solche, welche dieselbe zu hemmen geeignet sind. Wir wissen z. B., daß dies für die Aufnahme fettreicher Speisen in den Magen gilt. PAWLOW hat gezeigt, daß es sich dabei um eine nicht vom Magen, sondern vom Duodenum ausgehende Sekretionshemmung handelt. Auch Alkalien scheinen unter Umständen vom Darm aus hemmend zu wirken. Neuerer Zeit ist man klinischerseits darauf aufmerksam geworden, daß das Fehlen freier Salzsäure im Magensafte mit einer Gallenblasenerkrankung in Zusammenhang stehen und zur Diagnose einer solchen verwertet werden kann[1]).

Entstehung freier Salzsäure in der Magenschleimhaut.

Wir wenden uns nunmehr der alten Rätselfrage zu, welcher Art denn eigentlich jener Vorgang sei, vermöge dessen die Magenschleimhaut befähigt ist, eine Mineralsäure auf sekretorischem Wege in Freiheit zu setzen.

Ich will Sie nicht mit der Aufzählung der älteren Erklärungsversuche ermüden; weder die Annahme einer Massenwirkung der Kohlensäure, noch diejenige einer Alkalibindung durch Lezithalbumine, noch diejenige einer angeblichen Impermeabilität der Magenschleimhaut für Chlorionen vermochte der Kritik Stand zu halten[2]); auch nach organischen Chlorverbindungen in der Magenschleimhaut, durch deren Zerfall die Salzsäure etwa entstehen sollte, hat man vergeblich gesucht[3]).

Daß das Kochsalz der Nahrung die Quelle der Magensalzsäure bildet, ist eigentlich selbstverständlich. Vor Beginn der Sekretion findet eine Chlorspeicherung in den Zellen der Magenschleimhaut statt[4]). ROSEMANN hat durch sorgfältige Untersuchungen dargelegt, daß der Hungerzustand und die Darreichung chlorarmer Nahrung nicht ausreichen, um eine beträchtliche Verminderung des Chlorvorrates im Körpers herbeizuführen; denn der Organismus versteht es, sich gegen die Chlorverarmung zur Wehr zu setzen, indem die Chlorabgabe im Harne auf ein Minimum absinkt. Dagegen gelingt es ohne weiteres, durch Scheinfütterung und durch die so bewirkte Salzsäuresekretion dem Körper sehr beträchtliche Chlormengen zu entziehen. Schließlich versiegt dann die Saftsekretion und zwar schon zu einer Zeit, wo der Organismus noch ansehnliche Chlormengen beherbergt; von dem gesamten Chlorvorrate des Körpers soll nur etwa ein Fünftel für die Magensaftsekretion verfügbar sein[5]). Bei Versuchen an einer Hungerkünstlerin hat es sich herausgestellt, daß der Magen derselben noch nach 24tägigem Hunger auf den Reiz eines Probefrühstücks mit der Produktion eines Saftes antwortete, der zwar einen erheblich herabgesetzten Salzsäuregehalt aufwies, im übrigen aber noch durchaus verdauungskräftig war[6]).

Übrigens hat neuerdings ein japanischer Autor im Gegensatze zu älteren Beobachtern behauptet, daß selbst hochgradige Chlorverarmung nicht not-

---

1) H. HOHLWEG (Klin. VOIT, Giesen), Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 255.
2) Vgl. L. v. RHORER, Pflügers Arch. 1905, Bd. 150, S. 416.
3) H. DAUWE, Arch. f. Verdauungskr. 1905, Bd. 11, S. 137.
4) R. ROSEMANN, Pflügers Arch. 1917, Bd. 166, S. 609.
5) H. ROSEMANN (Münster), Pflügers Arch. 1911, Bd. 142, S. 208; vgl. auch die **Literatur** bei J. WOHLGEMUTH, Exp. Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes auf den Chlorgehalt des Magensaftes, Berlin, Hischwald 1906, sowie auch die älteren Untersuchungen von NENCKI, KÜLZ, A. KAHN u. a.
6) L. RÜTIMEYER (Basel), Zentralbl. f. innere Med. 1909, S. 233.

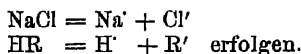
wendigerweise zu einer verminderten Magensaftproduktion führen müsse[1]. — Ferner hat eine Dame[2] mit anerkennenswertem Opfermute drei Wochen lang völlig ungesalzene Kost, zwei Wochen lang übersalzene Kost, sowie eine Woche Hunger ertragen, ohne daß die Salzsäuresekretion in ihrem Magen nach Probefrühstück eine wesentliche Änderung erfahren hätte[2].

Wenn freie Salzsäure aus Kochsalz entstehen soll, wird sich letzteres natürlicherweise mit Wasser nach der Gleichung $NaCl + H_2O = NaOH + HCl$ umsetzen müssen. Jedem Molekül sezernierter Salzsäure entsprechend wird demnach ein Molekül Natriumhydroxyds im Organismus verbleiben müssen. Es ist also durchaus verständlich, daß auf der Höhe der Säuresekretion die Kochsalzausscheidung im Harne absinkt, und daß in der darauffolgenden Periode der Rückresorption des stark sauren Mageninhaltes mehr Ammoniak der Harnstoffsynthese entgeht und zur Neutralisation der freien Säure herangezogen wird[3]. Wir begreifen auch, warum der Organismus eines im Chlorhunger befindlichen Tieres (wie mein frühverstorbener Freund LEO SCHWARZ[4] in HOFMEISTERS Laboratorium zeigen konnte) auf Kochsalzzufuhr sogleich mit einer erheblichen Alkaleszenzzunahme des Harnes reagiert. Daß auch Bromnatrium im gleichen Sinne wirkt, bestätigt die Annahme, daß die Salzsäure des Magensaftes bis zu einem gewissen Grade durch Bromwasserstoffsäure vertreten werden kann.

Physikalisch-chemische Erklärungsversuche.

Man hat sich vielfach bemüht, die moderne Entfaltung der physikalischen Chemie auch dem Probleme der Salzsäurebildung im Magensafte dienstbar zu machen. Als seinerzeit die Ionenlehre langsam in die biologischen Disziplinen einzusickern begann, konnte man vielfach die Beobachtung machen, daß eine Übersetzung einer Fragestellung in die Sprache der Ionenlehre mit einer Erklärung verwechselt wurde. Heute ist man sich wohl ziemlich im Klaren darüber, daß, wenn ein Problem in noch so gelehrter Weise mit dem größeren Publikum schwer verständlichen Fachausdrücken umschrieben wird, man seiner Erklärung nicht näher kommt, als wenn man dasselbe etwa in spanischer oder russischer Sprache formuliert. Leider ist hier und da ein Restchen der Bemühungen mittelalterlicher Magister, durch möglichste Schwerverständlichkeit ihrer hochgelehrten Darstellungen ihrem Auditorium nur so recht zu imponieren, auch noch in der modernen Wissenschaft (insbesondere in der medizinischen) zu verspüren.

Ein wirklicher physikalisch-chemischer Erklärungsversuch ist dagegen derjenige von DANEEL, der auf dem Prinzipe der Ionenbeweglichkeit basiert: Man könnte sich vorstellen, daß freie organische Säuren in der Magenschleimhaut auftreten. (Wir haben z. B. allen Grund anzunehmen, daß die Produktion freier Milchsäure eine allgemeine Zellfunktion ist, wenngleich die Säure einer schnellen Neutralisation durch die Alkalien der zirkulierenden Säfte unterliegt.) Bezeichnen wir mit R ein organisches Säureradikal, so wird die Dissoziation von Kochsalz und Säure nach den Formeln

$$NaCl = Na^{\cdot} + Cl'$$
$$HR = H^{\cdot} + R' \quad \text{erfolgen.}$$

Nun ist aber von den beiden Kationen $H^{\cdot}$ beweglicher als $Na^{\cdot}$ und von den Anionen Cl' beweglicher als R', weshalb aus einem Gemenge von Kochsalz und organischer Säure Salzsäure herausdiffundieren kann, so, als wenn die starke Mineralsäure aus ihrem Salze durch die viel schwächere organische Säure »ausgetrieben« worden wäre. Es wird sicherlich keinem physikalischen Chemiker schwer fallen,

[1] M. TAKATA (Sendai), Tohoku Journ. 1920, Vol. 1.

[2] CHRISTINE JÄCKLE (Tübingen), Klin. Wochenschr. 1925, S. 2059.

[3] A. MÜLLER und P. SAXL (I. med. Klinik Wien), Zeitschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 56, S. 546. — A. LOEB (med. Klin. Straßburg), ibid. 1905, Bd. 56. — S. A. GAMMELTOFT (Kopenhagen). Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 75, S. 57.

[4] L. SCHWARZ (physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 5, S. 56 (vgl. dort auch die Arbeiten von FALCK, M. GRUBER und ROSELL).

gegen diesen Erklärungsversuch Einwände zu erheben. Es scheint mir aber immerhin, daß derselbe einige Aufmerksamkeit verdient. Man wird wohl weitere Fortschritte der Kolloidchemie, insbesondere im Bereiche der dunklen Gebiete der Adsorptionserscheinungen abwarten müssen, um hier etwas klarer zu sehen.

Sehr interessant ist eine neue Beobachtung französischer Autoren, die die Bildung freier Salzsäure durch Dialyse von Bariumchlorid durch ein Goldschlägerhäutchen beobachtet haben. — Ein solches läßt Chlorionen besser durch als Kationen [1].

Man könnte sich also vorstellen, daß eine Sonderung

Ba	Cl
OH	Cl H
OH	H

sich vollzieht.

Säureproduktion mariner Schnecken.

Es sei hier nur in aller Kürze daran erinnert, daß die Säureproduktion des Säugetiermagens nicht etwa eine in der Welt einzig dastehende Erscheinung ist. Als JOHANNES MÜLLER im Jahre 1854 in Messina weilte, sah er mit Erstaunen, daß ein Flüssigkeitsstrahl aus dem Rüssel der großen Faßschnecke Dolium galea, als er die Marmorplatten, mit denen das Zimmer ausgelegt war, traf, ein Aufschäumen bewirkte, als ob man eine starke Säure ausgegossen hätte. Es stellte sich später heraus, daß viele marine Schnecken einen sauren Speichel ausscheiden, und daß derjenige von Dolium ansehnliche Mengen freier Schwefelsäure enthält [2].

Einen stark sauren Speichel besitzt auch das Tritonshorn (Tritonium). Derselbe ist anscheinend für einen ganz bestimmten Zweck bestimmt. Die Lieblingsnahrung von Tritonium bilden nämlich Seesterne und andere Echinodermen, die teils durch solide Kalkpanzer, teils durch in ihrer Haut angehäufte Kalkspikula geschützt sind. Es wäre wohl den Tritonen unmöglich, diese Beute zu bewältigen, wenn sie nicht über Mittel verfügten, das Kalkskelett auf chemischem Wege zu zerstören. Nach neueren Untersuchungen [3] ist aber die saure Reaktion des Tritonumspeichels zum mindesten in erster Linie nicht durch Schwefelsäure, vielmehr durch Asparaginsäure bedingt. Diese Säure dürfte sehr wohl imstande sein, Kalkskelette chemisch anzugreifen.

Interessanterweise konnte auch im Mantel mancher Seescheiden (Aszidien) freie Schwefelsäure in reichlichen Mengen nachgewiesen werden. Schneidet man den Zellulosemantel ein, so fließt eine so saure Flüssigkeit heraus, daß Kongopapier gebläut wird [4].

Bestimmung der Azidität des Magensaftes.

Für jede mit der Säuresekretion im Magensafte zusammenhängende Beobachtung ist natürlich die Ermittlung der ausgeschiedenen Menge freier Salzsäure von großer Bedeutung. Man pflegt den Farbenumschlag des Methylvioletts, des Kongorots, des Tropäolins oder des Dimethylamidazobenzols zu benutzen. Großer Beliebtheit erfreut sich auch die Günzburgsche Reaktion: eine alkoholische Phloroglucin-Vanillinlösung, in einem Porzellanschälchen über freier Flamme eingedampft, gibt bei Gegenwart freier Salzsäure eine purpurrote Färbung.

Für praktische Zwecke wird man mit folgendem einfachen Vorgange auskommen:

Man titriert 10 ccm des filtrierten Magensaftes nach Zusatz von zwei Tropfen Dimethylaminoazobenzol mit n/10 NaOH, bis eben eine Spur Orange durchschimmert (Punkt 1) z. B. 3 ccm n/10 NaOH. — Man titriert

---

[1] MESTREZAT et GERARD, Cpt. rend. soc. de. Biol. 1926, Vol. 95, p. 638.

[2] **Literatur über Säuresekretion bei Gastropoden;** O. v. FÜRTH, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903, S. 208—215.

[3] M. HENZE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1901, Bd. 34, S. 348.

[4] M. HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 86, S. 345.

dann bis rein gelb (Punkt 2) z. B. 5,0 ccm n/10 NaOH. — Man setzt dann einen Tropfen Phenolphthalein zu und titriert weiter, bis die Färbung deutlich rotviolett geworden ist (Punkt 3) z. B. 7,4 ccm. Dann bedeutet für 100 ccm Magensaft $10 \times 3 = 30$ ccm n/10 NaOH . . . freie Salzsäure. Die Gesamtazidität aber beträgt (entsprechend der Mitte zwischen Punkt 2 und Punkt 3) in diesem Falle

$$10 \times \frac{5,0 + 7,4}{2} = 10 \times 6,2 = 62 \text{ ccm n/10 NaOH.}$$

Die gebundene Salzsäure aber findet man:

$$62 - 30 = 32 \text{ ccm n/10 NaOH}$$ [1].

Den alten Farbenreaktionen zum Nachweise der freien Salzsäure sind viele neue hinzugefügt worden; z. B. ist zum Ersatze des Günzburgschen Reagens ein Gemisch von p-Oxybenzaldehyd mit Phlorogluzin oder ein solches von Dimethylamidobenzaldehyd mit Indol empfohlen worden. Wichtiger aber ist es, daß man einsehen gelernt hat, daß eine Beurteilung der wahren Azidität des Magensaftes, d. h. seiner Wasserstoffionenkonzentration, unmöglich durch einfache Titration erfolgen kann. Dazu bedarf es entweder der Messung der elektromorischen Kraft geeigneter Wasserstoffkonzentrationsketten[2]) oder der Indikatorenmethode[3]). Wird z. B. nach A. MÜLLERS Vorgange Magensaft mit Tropäolinlösung versetzt, so nimmt die Flüssigkeit eine Farbe an, die je nach dem Säuregrad zwischen rotbraun und gelb liegt; durch den Vergleich dieser Nuance mit einer Farbenskala kann dann direkt der Prozentgehalt an »freier Salzsäure« abgelesen werden[4]). Auf einem ganz anderen Prinzipe beruht wiederum die Methode von v. DRESER. Ein Überschuß schwer löslichen Bariumoxalates wird in den Magensaft als »Bodenkörper« eingebracht und die Menge der durch die Salzsäure in Lösung gebrachten Oxalsäure durch Titration mit Kaliumpermanganat ermittelt[5]). Bei einem anderen Verfahren[6]) wird die aus einem Gemenge von Jodkalium und jodsaurem Kalium bei Gegenwart von Salzsäure freigemachte Jodmenge titriert und als Maß der Letzteren benutzt usw.

Man hat auch empfohlen, die freie Salzsäure unter Alkoholzusatz zu titrieren, wobei organische Säuren vollkommen zurückgedrängt werden[7]).

Durchaus originell ist ein Verfahren, das von HOLMGREN[8]) zum Zwecke der Bestimmung freier Salzsäure im Magensafte empfohlen worden ist und welches auf der Adsorption von Säuren in kapillaren Medien beruht. Läßt man eine Säurelösung aus einer Pipette auf horizontal ausgebreitetes Filtrierpapier auftropfen, so bemerkt man, während der Tropfen sich kreisförmig ausbreitet, daß nur der zentrale Teil der feuchten Kreisfläche sauer reagiert, während die Pheripherie nur Wasser enthält. Die Säureteilchen werden also vom Filtrierpapier stärker adsorbiert, als die Wasserteilchen. Es hat sich nun gezeigt, daß je konzentrierter die Säure ist, ein desto schmälerer säurefreier Rand übrig bleibt und zwar ändert sich das Verhältnis zwischen dem Flächeninhalt des sauren Kreises und demjenigen des peripheren säurefreien Ringes in direkter Proportion zu dem Säuregehalte der aufgetropften

---

[1]) Näheres über Bestimmung der Säuren im Mageninhalte: HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handb. d. Anal. 9. Aufl. 1924. S. 901—904.

[2]) C. FOÀ, C. R. Soc. de Biol. 1905, Vol. I, p. 865, Vol. II, p. 2. — F. TANGL, Pflügers Arch. 1906, Bd. 115, S. 64. — L. MICHAELIS und H. DAVIDSOHN, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 8, S. 398. — J. CHRISTIANSEN (Kopenhagen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 102, S. 103.

[3]) O. KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biolog. 1913, Bd. 63.

[4]) A. MÜLLER (Klinik von v. Noorden, Wien), Med. Klinik 1909, S. 1438.

[5]) H. DRESER, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 285.

[6]) M. WEGRUMBA (Bern), Internat. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen 1911, Bd. 3, S. 53.

[7]) G. KELLING (Dresden), Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 335.

[8]) J. HOLMGREN (Stockholm), Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 247.

Lösung; die Resultate sind, wenn man z. B. mit Lakmus gefärbtes Papier anwendet, höchst anschaulich. Das Verfahren gestattet innerhalb weniger Augenblicke ein Urteil über den Säuregehalt eines Magensaftes zu gewinnen. Eine minimale Menge des letzteren, etwa $1/_{10}$ Kubikzentimeter, genügt zur Ausführung der Bestimmung. Mit der Genauigkeit scheint es allerdings nicht weit her zu sein[1].

Bindung der Salzsäure durch Eiweißkörper.

Der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure, die frei oder in schwach organischer Bindung befindlich ist, ist von PAWLOW für den Hund mit 0,5—0,6% angegeben worden. Im reinen Magensafte des normalen Menschen haben verschiedene Untersucher 0,4—0,5% gefunden[2].

An Methoden zur Bestimmung der freien Salzsäure im Magensafte herrscht also wahrlich kein Mangel. Es fragt sich nun aber weiter, was man denn mit denselben eigentlich anfangen kann. Da muß man denn wohl eingestehen, daß die Bedeutung des Nachweises freier Salzsäure insbesondere klinischerseits ganz bedeutend überschätzt worden ist. Die Dinge dürften nämlich in Wirklichkeit ungefähr folgendermaßen liegen: Die freie Salzsäure des Magensaftes wird bei Gegenwart von Eiweißnahrung sogleich ganz oder teilweise von Proteinen und ihren Spaltungsprodukten gebunden. Dabei ist zu beachten, daß die Eiweißkörper so schwache Basen sind, daß ihre Salze einer weitgehenden hydrolytischen Dissoziation unterliegen. Das heißt so viel, als daß in ihrer Lösung nur ein Teil der Eiweißsalze unverändert vorhanden ist, während der Rest derselben alsbald wieder in Eiweiß und freie Salzsäure zerfällt. Man war nun vielfach der Meinung, daß nur der freien Salzsäure eine Bedeutung für den Verdauungsvorgang zukommt[3] und hat eben deswegen auf ihre Bestimmung so großen Wert gelegt. Beispielsweise hat man, da die Messung der H-Ionenkonzentration im Säuglingsmagen nur sehr geringe Werte ergab, daran gezweifelt, ob das vorhandene Pepsin hier überhaupt eine verdauende Wirkung entfalten kann und nicht vielmehr nur einen labenden Effekt ausübt[4]. Es scheint mir nun von Bedeutung zu sein, daß, wie gezeigt werden konnte, die Anwesenheit von H-Ionen für die Pepsinverdauung überhaupt nicht notwendig ist; dieselbe beginnt bereits bei einem sehr geringen Gehalte von an Eiweiß gebundener Salzsäure[5]. Recht lehrreich sind auch Beobachtungen, denen zufolge es nicht gelingt, aus verdauenden Magensäften freie Salzsäure durch Destillation auszutreiben[6]. Im Gegensatze zu dieser Auffassung stehen allerdings andere Autoren auf dem Standpunkte, daß die Anwesenheit freier Salzsäure ein unentbehrlicher Faktor für eine ausgiebige Ausnutzung der Nahrung sei[7].

Nach den Untersuchungen meines Freundes CARL SCHWARZ[8] ist im Mageninhalte des normalen Hundes niemals freie Salzsäure nach-

---

[1] MATTISON, Arch. f. Verdauungskr. 1913, Bd. 19, S. 72 und 226.

[2] Ausführliches über Methodik der Mageninhaltsuntersuchung in: Abderhaldens Arbeitsmethoden, 1. Auflage, 1915, Bd. 8, S. 44—83.

[3] Vgl. A. MÜLLER (I. med. Klinik, Wien), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94, S. 27.

[4] H. DAVIDSOHN, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911. Bd. 2, S. 420.

[5] J. SCHÜTZ, Wiener med. Wochenschr. 1906, Nr. 41 und 42; Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 33; Arch. f. Verdauungskr. 1911, Bd. 17, S. 11; siehe dort die **Literatur:** vgl. auch H. JASTROWITZ (Labor. Siegfried), Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 2, S. 157.

[6] F. LANDOLPH, Nouvelles études chimiques sur le suc gastrique; Buenos Aires 1911; Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 539.

[7] Vgl. G. EWALD (med. Klin. Erlangen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 106, S. 498.

[8] C. SCHWARZ (Wien, tierärztl. Hochsch.), Pflügers Arch. 1917, Bd. 168, S. 135.

zuweisen. Es kommt dies daher weil ganz konstante chemische Beziehungen zwischen den verfütterten Eiweißkörpern und der Salzsäuresekretion bestehen. Der Quotient $\frac{HCl}{NH_2}$, d. i. die Relation zwischen Salzsäure und freien, formoltitrierbaren Aminogruppen (s. o. Vorl. 4) wurde für jede verfütterte Eiweißart konstant, unabhängig von der verfütterten Eiweißmenge und von der Verweildauer im Magen gefunden.

Milchsäure.

Schließlich noch einige Worte über die Milchsäure des Magensaftes. Der Nachweis derselben erfolgt mit Hilfe der Uffelmannschen Reaktion: Eine durch Eisenchlorid amethystblau gefärbte verdünnte Phenollösung nimmt bei Milchsäurezusatz eine zeisiggelbe Färbung an. Doch ist diese Probe alles andere eher als spezifisch. Von der wichtigen Rolle, welche die Milchsäure im Magensafte mit Magenkarzinom behafteter Individuen spielt, ist in der vorigen Vorlesung ausführlich die Rede gewesen. Doch ist zu beachten, daß man auch in der normalen Schleimhaut des Schweinemagens stets etwas Milchsäure nachweisen kann[1].

---

[1] R. Rosemann, Virchows Arch. 1920, Bd. 229.

XLII. Vorlesung.

Die Eiweißverdauung im Magen.

Der Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm. Appetit und Hungergefühl.

Wir wollen uns nunmehr der Frage zuwenden, in welchem Umfange sich die Eiweißverdauung im Säugetiermagen denn eigentlich vollzieht und bis zu welchen Abbauprodukten dieselbe normalerweise führt.

Eiweißverdauung im Magen.

Diese Frage hat sich gegenwärtig so weit geklärt, daß, trotz des großen Umfanges der vorliegenden Literatur[1]), das Wesentliche darüber mit wenigen Worten gesagt werden kann. Wir verdanken dies in erster Linie einerseits den mit großer Konsequenz während einer langen Reihe von Jahren durchgeführten Arbeiten von EDGAR ZUNZ[2]) in Brüssel, andererseits aber den vereinigten Bemühungen von LONDON und von ABDERHALDEN[3]) und ihrer zahlreichen Mitarbeiter, durch welche die neuesten Fortschritte einer ausgebildeten Fisteltechnik und der Eiweißchemie in glücklicher Weise kombiniert worden sind.

»Die geronnenen Eiweißkörper des Fleisches«, so schrieb E. ZUNZ[4]) schon vor 25 Jahren, »werden im Magen sukzessive durch den Magensaft in Lösung gebracht, wobei sehr wenig Azidalbumin, sehr reichlich Albumosen, minder reichlich entferntere Verdauungsprodukte (Peptone, Peptoide, vielleicht auch kristallinische Endprodukte) entstehen. Der in Lösung gegangene Anteil wird zum größten Teile an den Dünndarm abgegeben, wo er einer rapiden weiteren Spaltung und der Resorption verfällt. Ein geringer Rest gelangt schon im Magen zur Resorption und zwar unterliegen dieser in erster Reihe die entfernten Verdauungsprodukte, während die Albumosen schwieriger aufgenommen werden.« Ich habe Ihnen schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt (Vorl. 6), daß der Albumosenbegriff im Laufe der letzten Jahrzehnte eine wesentliche Wandlung erfahren und, strenge genommen, seine Existenzberechtigung verloren hat. Die Schematisierungen über die Reihenfolge der verschiedenen bei der Magenverdauung auftretenden Arten von »Albumosen« und »Peptonen«,

---

1) **Literatur über den Umfang der Magenverdauung:** E. ZUNZ, Ergebn. d. Physiol. 1906, Bd. 5, S. 622—663. — E. S. LONDON, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 68—80. — A. SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 2. Aufl. 1925, S. 85—86, 96—98.

2) E. ZUNZ, l. c. und Bulletin de la Société Roy. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles, Vol. 1910, Nr. 3; Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'Acad. roy. de Belgique 1906, Vol. 19, p. 3; 1908, Vol. 20, p. 1; Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique 1910, Vol. 24, p. 241; zit. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 40, S. 371. — Internat. Beitr. z. Path. und Ther. d Ernährungsstörungen 1910—1913.

3) E. ABDERHALDEN und E. S. LONDON, gemeinsam mit K. KAUTSCH, L. BAUMANN, O. PRYM, K. v. KÖRÖSY, C. VÖGTLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 549; 1907, Bd. 51, S. 383; 1907, Bd. 53, S 147, 343.

4) E. ZUNZ, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 3, S. 339.

an die seinerzeit so viel Zeit und Mühe verwendet worden ist, sind daher für uns ziemlich bedeutungslos geworden. Wichtig dagegen ist die Feststellung von ABDERHALDEN und LONDON, der zufolge im Magen eine Abspaltung von Aminosäuren aus dem Eiweißmoleküle kaum stattfindet, wie denn auch zugeführte synthetische Polypeptide nicht in beachtenswerter Weise angegriffen werden[1]. Der Spaltungsgrad der Peptidbindungen in den Proteinen beträgt durchschnittlich weniger als 5%. Die Intensität des Lösungsvorganges hängt von der Natur der Eiweißkörper ab (so wird z. B. Gelatine viel schneller »verdaut« als Serum- oder Eiereiweiß). Die gelösten Eiweißkörper des Mageninhaltes entsprechen größtenteils der alten Definition der »Albumosen«. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die Schnelligkeit des Übertrittes des gelösten Mageninhaltes in den Darm. Daß der Koagulationsgrad der Eiweißkörper dabei eine große Rolle spielt und daß es einen großen Unterschied ausmacht, ob die Eiweißkörper sich im rohen oder gekochten Zustande befinden, ist längst bekannt. Doch spielen auch andere Faktoren wenig bekannter Art mit[2]. Bei einer Versuchsdauer von 3½—4½ Stunden hat man beispielsweise Gelatine, Fleisch, Edestin und Kasein zu 78—99%, Serum- und Eiereiweiß zu 54—56% verdaut, d. h. gelöst gefunden.

Die Resorption von Eiweißspaltungsprodukten im Magen spielt jedenfalls eine sehr geringe Rolle. Fleisch und Eiweiß verläßt nach LONDON den Hundemagen, ohne eine bemerkbare Resorption von Stickstoffsubstanz erlitten zu haben. Auch solche Eiweißabbauprodukte, welche im Darme leicht resorbiert werden, können nach mehrstündigem Verweilen im Magen quantitativ zurückgewonnen werden. (Demgegenüber hielt allerdings SALASKIN daran fest, daß, in Übereinstimmung mit älteren Angaben, eine Eiweißresorption auch bereits im Magen stattfindet[3]. Auch SCHEUNERT hält auf Grund von Versuchen an Pferden und Hunden eine Resorptionstätigkeit des Magens für bewiesen[4].)

Die Magenverdauung scheint mit der Überführung des überflüssigen Wassers in den Darm zu beginnen. Je größer das Wasserquantum, desto größer die Verspätung der eigentlichen Verdauung.

Wichtig ist die Beobachtung[5], daß sich Eiweiß mit Pepsin beladen kann und daß derartiges in das Innere von Eiweißpartikeln eingedrungene Pepsin auch im Darm noch seine Tätigkeit fortsetzen kann. Es gilt dies z. B. für Kaseinbrocken, die im Magen der Labgerinnung unterlegen waren.

Von großer Bedeutung ist ferner die Feststellung[6] derzufolge mit Pepsinsalzsäure vorbehandelte Eiweißkörper dem weiteren Angriffe des Trypsins gegenüber weniger widerstandsfähig sind.

Exstirpation des Magens.

Da also die Funktion des Magens bei der Eiweißverdauung eine im ganzen mehr vorbereitende ist, ist es schließlich nicht zu verwundern, daß die Entbehrlichkeit des Magens seit KARL LUDWIG und OGATAS berühmten Versuchen und seitdem CZERNY zuerst die Totalexstirpation

---

1) E. ABDERHALDEN und E. S. LONDON l. c.

2) E. S. LONDON, gemeinsam mit W. POLOWZOWA, A. TH. SULIMA, C. SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 209; 1906, Bd. 49, S. 328; 1910, Bd. 68, S. 378.

3) S. SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 167.

4) A. SCHEUNERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 519.

5) GRÜTZNER, ABDERHALDEN und Mitarb.

6) C. OPPENHEIMER und E. ARON, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 279. — E. FISCHER und E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 40, S. 215.

beim Menschen gewagt hatte, wiederholt an Menschen und Tieren dargetan werden konnte[1]).

Vereinigt man beim Hunde die Speiseröhre unmittelbar mit dem Duodenum, so verliert das Tier für immer jedes Gefühl des Maßes beim Fressen; ein zuviel an Nahrung wird durch Erbrechen entleert. Wird nur der pylorische Anteil des Magens entfernt, so ändert unter dem Einflusse des in den Magen einströmenden Darmsaftes die Magenverdauung allmählich ihren chemischen Charakter[2]).

Ein Beobachter[3]) hat bei zwei von vier Menschen nach Totalexstirpation des Magens keinerlei Beschwerden und eine normale Eiweißverdauung gefunden. Nur Indikanurie bildete einen Hinweis auf eine gesteigerte Eiweißfäulnis im Darme. (Dagegen war die Fettausnutzung eine schlechte).

Verdauung der Milch im Magen des Säuglings.

Die Frage der Verdauung der Milch im Magen des Säuglings habe ich schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 33, S. 463—466), als vom Labfermente die Rede war, gestreift. Ich möchte aber hier über diesen Gegenstand, dessen Literatur in der Pädiatrie einen ungeheuren Raum einnimmt, noch eine kurze Bemerkung einflechten. Man hat sich früher, auf Grund von Tierversuchen, Vorstellungen gemacht, die für den menschlichen Säugling schwerlich zutreffen. Beobachtet man die Milchverdauung etwa bei einem Duodenalfistel-Hunde, so sieht man, daß die Milch im Magen gerinnt und daß zunächst die abgepreßte fettfreie Molke entleert wird. Die Hauptmenge der Proteine bleibt zunächst im Magen in Form eines weichen Klumpens zurück, der soweit verdaut wird, daß sich eine gelbliche peptonreiche, jedoch kaseinfreie Flüssigkeit aus dem Pylorus entleert. — Die Art der Milchverdauung wird in hohem Grade von ihrem Fettgehalte beeinflußt. Rahm bildet ein weiches Gerinnsel, welches den Magen schnell verläßt; entrahmte Milch dagegen bildet ein festes Koagulum. — Kuhmilch gerinnt unter Klumpenbildung, Frauenmilch (ebenso wie Eselinnen- und Stutenmilch) dagegen in feinflockiger Form. Man war daher der Meinung, erstere passiere den Magen langsamer; doch scheint das Experiment diese Annahme nicht bestätigt zu haben. Manche Autoren sind der Meinung, daß der Chemismus der Milchverdauung im Säuglingsmagen mit der Labgerinnung im wesentlichen erschöpft sei und daß eine Verflüssigung des Kaseins im Magen überhaupt keine Rolle spiele. — Doch muß ich Sie hinsichtlich aller dieser Fragen auf die Handbücher der Kinderheilkunde verweisen.

Vergleichend-physiologisches.

Unser Einblick in physiologische Vorgänge jeder Art müßte ein höchst einseitiger und beschränkter bleiben, wenn wir denselben auf den Menschen und die wenigen üblichen Laboratoriumsversuchstiere beschränken wollten. Nur eine Betrachtung, welche sich auf alle Kreise von Lebensformen erstreckt, kann den Charakter wahrer Wissenschaftlichkeit beanspruchen. Daher hat WILHELM BIEDERMANN[4]) durch sein monumentales Werk, in dem er das gesamte in bezug auf die vergleichende Physiologie der Verdauung vorliegende Material gesammelt und kritisch verarbeitet hat, den vollen Anspruch auf den Dank aller derjenigen erworben, denen es darum zu tun ist, in die Geheimnisse des Lebens einzudringen. Hier muß ich mich mit einigen wenigen kurzen Andeutungen dieses Forschungs-

---

[1]) M. OGATA, G. CARVALLO und V. PACHON, LANGENBUCH, C. SCHLATTER, ferner: A. CARREL, G. M. MEYER und P. A. LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. 1910, Bd. 26, S. 369. — E. S. LONDON und W. F. DAGAEW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 74, S. 330.

[2]) E. S. LONDON, Handb. d. Biochem. Ergänzungsbd. 1913, S. 405—417.

[3]) P. HEILMANN (Bamberg), Münch. med. Wochenschr. 1925, Bd. 72, S. 178.

[4]) W. BIEDERMANN, Handb. d. vergl. Physiol., herausg. v. H. Winterstein, Bd. 2 I, (Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung, 1563 Seiten, Jena 1911.) — Vgl. auch: SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 2. Aufl. 1925, Bd. 5, S. 56—155, 206—216.

gebietes begnügen. Auch möchte ich, da ich die chemischen Vorgänge der Verdauung bei den wirbellosen Lebensformen an anderer Stelle ausführlich behandelt habe[1]), mich hier auf den Wirbeltierkreis beschränken.

Was zunächst die Klasse der Fische[2]) betrifft, gibt es solche ohne Magen. (Hierher gehören unter andern der Amphioxus, die Cyklostomen, die Cyprinoiden.) Bei den letztgenannten findet sich die Mündung des Gallenganges gleich hinter der Einmündung des Ösophagus in den Darmkanal; von einer Magenverdauung im gewöhnlichen Sinne kann hier also keine Rede sein. Die Mehrzahl der Fische besitzt jedoch einen Magen, dessen Drüsen ein bei saurer Reaktion wirksames eiweißverdauendes Enzym liefern. Am genauesten sind in dieser Hinsicht die Selachier untersucht. Über die Frage des Vorkommens freier Salzsäure im Magensafte der Haifische ist keine Einigung erzielt worden[3]); doch hat die ganze Frage dadurch an Bedeutung verloren, daß man ja (s. o.) die Wirksamkeit der gebundenen Salzsäure bei der Pepsinverdauung einsehen gelernt hat. Das Pepsin der Fische scheint übrigens mit demjenigen der Säugetiere nicht ganz identisch zu sein.

Die Magenverdauung bei den Amphibien, Reptilien und Vögeln[4]) vollzieht sich zweifellos nach dem Typus der Pepsinverdauung. Bei Fröschen sind auch die Ösophaguszellen wesentlich an der Pepsinbildung beteiligt.

Ganz eigenartige Verhältnisse weist der Magen der Vögel auf. Hier macht sich sowohl morphologisch als auch physiologisch eine scharfe Zweiteilung im Drüsenmagen (entsprechend dem Fundus) und Muskelmagen (entsprechend dem Pylorus) bemerkbar. Bei jenen Vögeln, welche von weichen, saftigen Früchten leben, ist der Muskelmagen ganz zurückgebildet. Er erreicht seine höchste Funktion bei Vögeln, die, wie die Hühner und Tauben, von Körnern und Sämereien leben. Die Drüsen des Muskelmagens liefern weder Schleim, noch ein verdauendes Enzym, vielmehr ein eigenartiges Sekret, welches zu den sogen. Horn- oder Reibeplatten erstarrt. Dieselben bestehen aus einer an das Keratin erinnernden, jedoch säurelöslichen Substanz. Füttert man Gänse mit Nudeln, so bleiben die Reibeplatten weich; füttert man sie mit Körnern, so erhärten sie. — Bei manchen Vögeln findet sich eine mächtige Erweiterung der Speiseröhre, der Kropf (so z. B. bei den Tauben). Im Kropfe werden hartschalige Samen durch Quellung erweicht. Untersucht man den Kropf einer Taube zur Zeit des Auskriechens der Jungen, so findet man ihn mit einer bröckligen Masse erfüllt, die an geronnene Milch erinnert (Kropfmilch). Es handelt sich aber um kein Drüsenprodukt, das mit der Milch vergleichbar wäre; vielmehr um abgestoßene und verfettete Epithelzellen.

Hinsichtlich einer systematischen Durchforschung der vergleichenden Physiologie der Verdauungsvorgänge bei Säugetieren[5]) haben sich die beiden an der tierärztlichen Hochschule in Dresden wirkenden Gelehrten ELLENBERGER und SCHEUNERT die größten Verdienste erworben. Da bei den Wiederkäuern drei kompliziert gebaute Vormägen dem eigentlichen Drüsenmagen vorgeschaltet sind, liegt es auf der Hand, daß man hier mit verwickelten Verdauungsvorgängen zu rechnen hat. Wir haben hier also vier Magenabschnitte: I. Pansen, II. Haube, III. Psalter, IV. Labmagen. Nur der letztere ist in histologischer Hinsicht ein eigentlicher Drüsenmagen. Die anderen Anteile sind riesig entwickelte, mit Pflasterepithel ausgekleidete Schlundabteilungen.

---

[1]) O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, Jena 1903, S. 140—303.

[2]) **Literatur über die Magenverdauung bei Fischen:** A. SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 5, S. 210/211. — W. BIEDERMANN l. c., S. 1088—1106; vgl. auch: D. D. VAN SLYKE und G. F. WHITE, Journ. of biol. Chem. 1911, Bd. 9, S. 209.

[3]) M. VAN HERWERDEN (physiol. Inst. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 56, S. 453. — E. WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55, S. 58.

[4]) **Literatur über Magenverdauung bei Amphibien, Reptilien und Vögeln:** A. SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 5, S. 208, 214, 216. — W. BIEDERMANN, l. c., S. 1078—1209, 1272—1281.

[5]) **Literatur über vergleichende Physiologie der Magenverdauung bei Säugetieren:** A. SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 5, S. 125—149. — W. BIEDERMANN, l. c. 1911, S. 1210—1242.

Das Wiederkauen beginnt nach etwa 1/2—3/4 Stunden; es gelangen dabei die Inhaltsmassen der beiden ersten Vormägen wieder in die Mundhöhle. Dieser Akt ist bei zellulosereicher Nahrung unentbehrlich. Milch dagegen und zähe breiige Massen werden nach der Vorbereitung in Pansen und Haube direkt in den Psalter und von da in den Labmagen geschafft.

Bei blutsaugenden Fledermäusen ist der Fundus zu einem Blindsacke ausgedehnt. Die Sirenen haben zweiteilige Mägen; der Kardiaanteil trägt einen fingerförmigen Fortsatz, der Pylorusanteil zwei Blindsäcke.

Interessante Verhältnisse bietet z. B. der Hamster mit seinem zweiteiligen Magen: einem mit einer kutanen Schleimhaut ausgekleideten Vormagen, der nur durch eine enge Öffnung mit dem eigentlichen Drüsenmagen verbunden ist und eine Zwischenstellung zwischen dem mehrhöhligen Magen der Wiederkäuer und dem einhöhligen Magen der Einhufer, des Schweines und anderer Säugetiere einnimmt. Die Verdauung der Nahrungsproteine durch Magensaft findet nur im Drüsenmagen statt, während im Vormagen Vorgänge einer bakteriellen Eiweißfäulnis sich abspielen können.

Wir wenden uns nunmehr einer kurzen Betrachtung des verdauenden Magenfermentes, des Pepsins[1]), zu.

Versuche zur Reindarstellung des Pepsins.

Man hat auf Versuche einer »Reindarstellung« des Pepsins viele Mühe verwandt[2]) und es ist wiederholt gelungen, das Ferment, welches bekanntlich von Niederschlägen der verschiedensten Art mitgerissen wird, anscheinend eiweißfrei zu gewinnen. So ist in HOFMEISTERS Laboratorium[3]) ein nach den üblichen Begriffen »eiweißfreies« Pepsin dadurch gewonnen worden, daß ein (aus mit Kieselgur zerriebener Magenschleimhaut gewonnener) Buchner-Preßsaft nach Filtration durch eine Chamberlandkerze und erfolgter Dialyse (BRÜCKES Prinzipe entsprechend) mit einer alkoholätherischen Cholesterinlösung versetzt wurde. Das Pepsin haftet dem ausfallenden Cholesterinniederschlage an. Wird der letztere sodann in Wasser suspendiert und das Cholesterin durch Ausschütteln mit Äther beseitigt, so erhält man eine klare Flüssigkeit von hochgradiger verdauender Kraft, welche keine Eiweißreaktionen und kein Labungsvermögen mehr aufweist. Von den hier und da immer wieder auftauchenden Bemühungen, Fermente »analysenrein« darzustellen, kommt man mehr und mehr ab, da man allmählich einsehen gelernt hat, daß es vorläufig wenigstens ein fruchtloses Bemühen ist. Auch wenn es schließlich nach vieler Mühe und Arbeit gelingt, ein Ferment so weit zu reinigen, daß es keine Eiweißreaktionen mehr gibt, bleibt immer noch der Einwand übrig, dies bedeute vielleicht nichts anderes, als daß die Fermentwirkung sich eben noch in Verdünnungsgraden äußert, bei denen die empfindlichsten Eiweißreaktionen schon versagen. Also nicht einmal über die Frage, ob die Fermente Eiweißnatur besitzen oder nicht, kann man heute irgend etwas aussagen. Als seinerzeit ein französischer Physiologe die Ansicht geäußert hat, die Fermente seien überhaupt nichts Materielles, sondern nur Kräfte, hat diese Auffassung leidenschaftlichen Widerspruch hervorgerufen. Heute, wo sich eine langsame aber sichere Wandlung der atomistischen Grundbegriffe vollzieht und das Fundament der älteren Naturauffassung, nämlich die Gegenüberstellung von Materie und Energie ganz

---

[1]) **Literatur über Pepsin**: O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 548—552. — F. SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 546. — A. BICKEL, Ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 100. — O. OPPENHEIMER, Fermente 5. Aufl. 1925, S. 841 ff. — W. BIEDERMANN, 1911, Bd. 2, 1. Hälfte, S. 1257—1264, 1282—1286.

[2]) Versuche von SUNDBERG, SJÖQUIST, Frau SCHOUMOW-SIMONOWSKY, FRIEDENTHAL, PEKELHARING, SCHRUMPF u. a.

[3]) P. SCHRUMPF, Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 396.

merklich ins Wanken gerät, würde man derartigen ketzerischen Lehren gegenüber wohl schwerlich mehr soviel Entrüstung aufbringen.

ethoden der psin bestimmung.

Zur quantitativen Bestimmung des Pepsins[1]) sind zahlreiche Methoden angewandt worden. GRÜTZNER bestimmte die Menge Farbstoffes, welcher bei der Verdauung von mit Karmin gefärbtem Fibrin in Lösung geht, mit Hilfe eines Keilkolorimeters. Bei dem Verfahren nach METT wird die Länge einer in einer bestimmten Zeit verdauten Säule koagulierten Albumins gemessen, welche in einem Glasröhrchen eingeschlossen ist. HAMMERSCHLAG bestimmte in einer Eiweißlösung von bekanntem Gehalte die Menge des nach einer gewissen Zeit unverdaut gebliebenen Proteins durch Fällung mit ESBACHS Reagens. VOLHARD ging von einer Kaseinlösung von bekanntem Gehalte aus; das unverdaute Kasein wurde mit Natriumsulfat ausgesalzen und die Menge verdauten Proteins im Filtrate nach dem durch Titration feststellbaren Alkalibindungsvermögen beurteilt; je weiter die Verdauung fortgeschritten ist, desto mehr Lauge wird verbraucht. E. FULD beschickt eine Reihe von Gläschen mit derselben Menge salzsaurer Lösung eines reinen Eiweißkörpers, des Edestins, sowie mit fallenden Mengen der auf ihren Pepsingehalt zu prüfenden Flüssigkeit; nach einer bestimmten Verdauungszeit werden alle Proben durch Kochsalzzusatz geprüft: dort wo jede Trübung ausbleibt, hat eine vollkommene Verdauung stattgefunden. Bei einem ähnlichen Verfahren von M. JACOBY und SOLMS kommt statt des Edestins Rizin zur Verwendung, bei demjenigen von GROSS Kasein, bei dem von ROSE das Eiweiß der Gartenerbse usw.

MICHAELIS fällt stark verdünntes Blutserum mit Sulfosalizylsäure, setzt die entstandene homogene milchige Trübung mit einer Pepsinserie an und beobachtet das Verschwinden der Trübung. Vor einigen Jahren hat GLÄSSNER in meinem Laboratorium eine Pepsinbestimmungsmethode ausgearbeitet, wobei die farblose Komponente des Hämoglobins, das Globin als Substrat dient; man erkennt das Vorhandensein, bzw. das Verschwinden desselben durch Zusatz von ammoniumchloridhaltigem Ammoniak. Man kann derartige Methoden nach KOBER durch Anwendung des Nephelometers erheblich verfeinern.

Eine große Zahl anderer Methoden beruhen auf physikalisch-chemischer Grundlage. Man hat versucht, aus der Viskositätsabnahme einer Eiweißlösung einen Rückschluß auf das Fortschreiten der Verdauung zu ziehen; ferner aus der Messung der Leitfähigkeit und des Brechungsindex. Neuerdings ist es E. KUPPELWIESER gelungen[2]), die Refraktometrie mit Hilfe des Interferometers zu einer äußerst feinen Methode auszuarbeiten. (Die Zunahme des Brechungsindex ist nämlich der gelösten Substratmenge proportional). Sehr leistungsfähig ist auch die polarimetrische Methode, mit Hilfe deren ABDERHALDEN und FODOR die Spaltung von optisch aktiven Polypeptiden durch Fermente verfolgt haben.

Ein sehr einfaches und genaues Mittel, um den Verlauf der peptischen Verdauung zu verfolgen, bietet die direkte Bestimmung des nicht mehr durch die Eiweißfällungsmittel (wie Sulfosalicylsäure, Gerbsäure oder Phosphorwolframsäure) fällbaren Stickstoffes. Nicht minder wertvoll ist

[1]) **Literatur und Kritik der Pepsinbestimmungsmethoden**: C. OPPENHEIMER, Fermente, 5. Aufl. 1925, S. 841—863; ferner: S. ISAAK und W. AMELUNG, Die Unters. d. Mageninhaltes, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, 4. Teil, S. 411—462.

[2]) In Anlehnung an die interferometrischen Abwehrfermentstudien von PREGL und DE CRINIS, sowie von HIRSCH.

die Bestimmung der freigelegten Aminogruppen durch Formoltitration nach V. SÖRENSEN, durch salpetrige Säure nach VAN SLYKE, sowie durch Titration mit Phenolphthalein in alkoholischer Lösung nach WILLSTÄTTER (vgl. Vorl. 4).

Fermentgesetz des Pepsins.

Man hat sich mit Hilfe dieser Methoden vielfach bemüht, ein »Fermentgesetz« für die Wirksamkeit des Pepsins abzuleiten. Insbesondere die Schütz-Borissowsche Regel, derzufolge die Wirkung des Pepsins proportional der Quadratwurzel aus seiner Menge zunehmen sollte, ist zu großer Popularität gelangt und viel diskutiert worden[1]). Ohne mich hier auf fermentkinetische Betrachtungen einlassen zu wollen, möchte ich nur erwähnen, daß P. v. GRÜTZNER[2]) auf Grund seiner gründlichen kritischen Untersuchungen in bezug auf das Pepsin und Trypsin zu dem Resultate gelangt ist, »daß kein einheitliches Gesetz während des ganzen Ablaufes eines Prozesses andauernd besteht . . . Bei den fermentativen Verdauungsprozessen herrscht im Anfang eines Prozesses ein anderes Gesetz als in seiner Mitte oder an seinem Ende. Da ferner, wie dargelegt, die absolute und relative Fermentmenge die Gesetze ebenfalls verschiebt, so kann von einem Gesetz in dem bisher üblichen Sinne bei diesem oder jenem Ferment überhaupt nicht gesprochen werden«.

Wiederstandsfähigkeit des Magens gegen Selbstverdauung.

Die Physiologie der Magenverdauung umfaßt noch ein Problem, das seit langer Zeit die Forschung in intensivster Weise beschäftigt. Ich meine das Problem des Schutzes der Verdauungsorgane gegen die Selbstverdauung. Jeder denkende Mensch, der einmal gesehen hat, mit welcher Schnelligkeit eine Eiweißflocke von einem wirksamen Magensafte verdaut wird, muß sich die Frage vorlegen, wieso es denn kommt, daß die Magenschleimhaut des lebenden Menschen und Tieres der peptischen Wirkung des Magensaftes Widerstand zu leisten vermag. Schon im 18. Jahrhunderte hat HUNTER über diese Frage gegrübelt. Seitdem sich der große CLAUDE BERNARD mit derselben beschäftigt hatte, ist sie nicht mehr von dem Repertoire physiologischer Tagesarbeit verschwunden[3]).

Man hat viel Zeit mit der Suche nach spezifischen, die Verdauung verhindernden Hemmungskörpern im Magen selbst, sowie im Blute, sogenannten »Antipepsinen« vergeudet. Ich werde hier auf diesen, mir aufrichtig gestanden, höchst antipathischen Gegenstand um so weniger eingehen, als die neueste einschlägige, sehr gründliche (aus dem Laboratorium von PARNAS hervorgegangene) Untersuchung zu dem Schlusse gelangt, daß alles, was bisher über Serumantipepsine und ähnliche schöne Dinge behauptet worden ist, restlos aus einer Verschiebung der Wasserstoffionen-Konzentration erklärt werden kann[4]).

Man versuchte das Problem jedoch noch von einer anderen Seite her in Angriff zu nehmen, indem man lebende Organe in den eröffneten Magen eines Tieres eingeführt hat. Wenn die Versuche auch keine ganz übereinstimmenden Resultate ergeben haben (— so wurde eine lebende mit Gefäßen ausreichend versehene Milz ziemlich schnell verdaut —), so darf doch nicht bezweifelt werden, daß z. B. der Fuß eines lebenden Frosches,

---

[1]) Vgl. J. SCHÜTZ (Labor. HOFMEISTER), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 30, I. — REICHEL, Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30.

[2]) P. v. GRÜTZNER, Pflügers Arch. 1911, Bd. 141, S. 115.

[3]) **Literatur über Antipepsine u. dgl.:** C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 5. Aufl., 1925, S. 958—960.

[4]) W. MOSOLOWSKI und H. HILAROWICZ (Lemberg, med. chem. Inst. u. chirurg. Kl.), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164, S. 295. — Dort auch ausf. **Literatur!**

der in den Magen eines anderen Frosches eingebracht worden war oder etwa eine in einen eröffneten Magen eingeführte lebende Darmschlinge auch nach vielen Stunden noch intakt bleiben kann[1]). Anderseits liegen allerdings auch Beobachtungen vor, denen zufolge kräftig wirksame Trypsinlösungen lebendes Gewebe (den Schwanz von Ratten und Mäusen) zu verdauen vermögen[2]).

Ich gestehe Ihnen offen, daß ich aus der ganzen Literatur über die Frage nicht recht klar geworden bin. Während die einen Autoren behaupten, daß lebendes Gewebe im Magensafte nicht angegriffen wird, solange die Zirkulation intakt ist, behaupten andre das Gegenteil[3]). Mir geben immerhin die Beobachtungen W. BIEDERMANNS[4]) zu denken, denen zufolge lebende Pflanzenzellen, auch wenn vollkommen eröffnet, weder von saurem Magensaft noch von Trypsin angegriffen werden. Pflanzenzellen sind, wie bekannt, lange nicht so säureempfindlich wie tierische Zellen. Meine Empfindung ist die, obige Widersprüche könnten sich vielleicht dahin lösen, daß keine Zelle verdaut wird, solange sie lebt, daß sie aber ihrer Schutzkräfte verlustig wird, sobald etwa die Magensäure sie umgebracht hat.

Als Pendant hierzu seien Beobachtungen wie diejenigen CLAUDIO FERMIS angeführt, denen zufolge zahlreiche Wassertiere (Protozoen, Würmer, Krustazeen, Insekten) in Trypsinlösungen ohne jede Schädigung zu leben vermochten. Eine Trypsinlösung, welche imstande war, einen großen Klumpen von geronnenem Eiweiß in kürzester Zeit zu verflüssigen, vermochte dem winzigen, durch keinerlei Tegumentgebilde geschützten Protoplasmaklümpchen eines Infusors im Laufe eines Monats nichts anzuhaben. Der genannte italienische Autor gelangt daher zu der Schlußfolgerung, die lebende Zelle verteidige sich gegen die verdauenden Fermente des Magens, des Darmes und des Pankreas weder durch Antifermente, noch durch schützende Hüllen, noch endlich durch eine besondere Art von Impermeabilität, sondern vielmehr durch die Unangreifbarkeit der gesamten lebenden Zelle als solcher. Die einfache Antwort, warum die lebende Zelle nicht angegriffen wird, lautet also: »Weil sie eben lebt«.

Damit wäre also das Problem nach einem Kreisprozesse bei genau demselben Punkte angelangt, von dem HUNTER vor 150 Jahren ausgegangen ist. Lassen Sie uns hoffen, daß vielleicht die nächsten anderthalb Jahrhunderte einen Fortschritt zeitigen werden.

Entstehung des runden Magengeschwüres.

In engem Zusammenhange mit dem Probleme der Selbstverdauung des Magens steht dasjenige der Entstehung des runden Magengeschwüres, welches man vielfach derart erklären will, daß eine lokale Zirkulationsstörung im Bereiche eines Schleimhautbezirkes infolge eines Gefäßkrampfes, einer Thrombosierung oder einer Hämorrhagie zur Selbstverdauung führt[5]). Es ist auch wiederholt gelungen, auf experimentellem Wege Magenulzerationen bei Tieren künstlich zu erzeugen: so durch In-

---

[1]) NEUMANN, Zentralbl. f. allg. Pathol. 1907, Bd. 18 I. — KATHE, Berliner klin. Wochenschr. 1908, S. 2135. — KATZENSTEIN, ebenda 1749. — G. HOTZ, Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1909, Bd. 21, S. 143. — R. DU BOIS-REYMOND, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 774. — MARIE und VILLANDRE, Journ. de Physiol. 1913, Vol. 15, p. 602. — KAWAMURA u. a.

[2]) L. KIRCHHEIM (Labor. v. M. CREMER, Köln), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 26, S. 352.

[3]) KATZENSTEIN, ABDERHALDEN, DRAGSTEDT, BEST u. a.

[4]) W. BIEDERMANN, Flora 1918, Bd. 11.

[5]) Vgl. das große Beobachtungsmaterial von R. BENEKE, Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges. Kiel 1908, S. 284.

jektion von Diphtherietoxin[1]), gastrotoxischem Serum[2]), durch Verfütterung von Bouillonkulturen von Bacterium coli[3]), durch wiederholte Seruminjektionen[4]) (als Teilerscheinung der Anaphylaxie) sowie durch das Gift der Krustenechse (Heloderma suspectum)[5]). Die letztgenannten (im Laboratorium LEO LOEBS ausgeführten) Untersuchungen haben zu dem Ergebnisse geführt, daß bei derartigen Vorgängen die Hämorrhagien in der Schleimhaut, sowie Gefäßthrombosen nicht das Primäre, vielmehr sekundäre Folgeerscheinungen sind.

Man ist auch auf diesem Gebiete im Laufe der letzten Jahre, trotz vieler Einzelbeobachtungen, nicht so recht vom Flecke gekommen. Die charakteristische Lokalisation der runden Magengeschwüre scheint durch die anatomische Gefäßverteilung ausreichend erklärt zu sein[6]). Es ist anderseits aber auch die Hypothese aufgestellt worden, daß Darmepithelinseln (Inseln von Lieberkühnschen Drüsen) besonders stark vom Magensafte angegriffen werden[7]). — Die alte Vorstellung, daß Hyperazidität die primäre Ursache des Magengeschwüres sei, wird wohl allgemein abgelehnt. Um so mehr hat sich dagegen das Interesse auf den Vagusnerv konzentriert. Man weiß heute, daß sowohl faradische Vagusreizung als auch Vagusdurchschneidung bei Tieren zum Auftreten von Magengeschwüren führen kann und man ist vielfach geneigt, Vagusneurosen, die auch anatomisch, z. B. durch verkäste Bronchialdrüsen in der Umgebung des Nervenstammes bedingt sein können, mit der Entstehung der Magengeschwüre in Zusammenhang zu bringen[8]). In bezug auf die Therapie sind anscheinend gute Erfolge nach Darreichung von stark verdünnter Natronlauge nicht uninteressant; ob dieselben mit einer Abstumpfung der Magensäure, mit Fermentschädigung oder etwa einer leichten Ätzwirkung in Zusammenhang stehen, mag dahingestellt bleiben[9]).

Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm.

Ich möchte nun, nachdem wir über die Vorgänge der Eiweißverdauung im Magen ins klare zu kommen bemüht waren, die Frage berühren, in welcher Weise der Übergang der Nahrung aus dem Magen in den Darm sich vollzieht.

Man hat diese Frage durch Untersuchungen mannigfachster Art zu beantworten versucht: durch Anlage von Magen- und Duodenalfisteln, durch Röntgenuntersuchung des Magens nach Zugabe von Wismutnitrat zur Nahrung, durch Sondenuntersuchung des Mageninhaltes; HOFMEISTER und SCHÜTZ beobachteten die Bewegungen eines in einer feuchten Kammer gehaltenen überlebenden Magens; P. v. GRÜTZNER untersuchte Gefrierschnitte durch die Mägen von Tieren, die in verschiedenen Stadien der Verdauung getötet worden waren; SCHEUNERT verfolgte das Vorrücken und die Schichtung des Mageninhaltes durch Verabreichung von gefärbtem Futter usw. Ohne auf Einzelheiten hier eingehen zu können, möchte ich doch Ihre Aufmerksamkeit zum mindesten auf die wichtige Tatsache der chemischen Regulierung des reflektorischen Pylorusverschlusses

---

1) ROSENAU und ANDERSON, Journ. Infect. Diseases 1907, Bd. 4 I.

2) M. J. BOLTON, Proc. Roy. Soc. 1905/06, Series B 77, 1909, Series B 79, zit. n. REHFUSS, s. u. — Nach MIYAGAWA (Transact. japan. path. Soc. 1921, Vol. 11, p. 92, Ronas Ber. 19, S. 206) bringt ein Serum, gewonnen durch Injektion von Kaninchenmagenzellen, bei Kaninchen fast stets Magengeschwüre hervor.

3) F. B. TURCK, Journ. Americ. med. Assoc. 1906, S. 1753, zit. nach 2).

4) GAY und SOUTHHARD, Journ. of med. research. 1908, zit. nach REHFUSS, s. u. — JOY and SHAPIRO (Labor. v. CARLSON) Journ. Amer. med. Assoc. 1925, Vol. 85, p. 1131.

5) M. E. REHFUSS, University of Pennsylvania Medical Bulletin 1909, Bd. 22, S. 105.

6) L. HOFMANN und K. NATHER (I. anat. Labor. u. I. chirurg Klin. Wien), Arch. f. klin. Chirurgie 1921, Bd. 115, S. 650.

7) R. DAHL, Arch. des maladies de l'app. dig. 1920, Vol. 10, p. 483, Ronas Ber. 4, S. 70.

8) G. GRAUL, Fortschr. d. Med. 1920, Bd. 37, S. 246. — E. STAHNKE (Würzburg), Arch. f. klin. Chirurgie 1924, Bd. 132, S. 1.

9) K. GLÄSSNER, Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 47.

vom Darme aus hinlenken, über die man insbesondere dank den Arbeiten von PAWLOW, MORITZ, CANNON, LONDON, COHNHEIM, TOBLER u. a. ins Klare gekommen ist[1]).

Man hat durch die regelmäßig ablaufenden Bewegungen des Antrum pylori eines Hundes mit Duodenalfistel aufgenommenes Wasser in demselben Tempo herausbefördert gesehen, in dem es aufgenommen worden war und man hat dies ganz treffend mit MÜNCHHAUSENS bekanntem Pferde verglichen, aus dessen fehlender hinterer Körperhälfte das getrunkene Wasser gleich wieder hinauslief. Kommt nun aber statt des Wassers saurer Magensaft mit der Schleimhaut des Duodenums in Berührung, so erfolgt meist sogleich ein reflektorischer Verschluß des Pylorus. Dadurch wird der Darm vor einer weiteren Überflutung mit saurem Mageninhalte geschützt. Gleichzeitig aber löst die saure Reaktion im Duodenum die Absonderung alkalischer Verdauungssäfte (von Galle, Pankreas- und Darmsaft) aus, welche eine Neutralisation der Säure bewirken. Alsbald öffnet sich dann wieder der Pylorus, ein neuer Schuß von Säure wird in das Duodenum getrieben und das Spiel beginnt automatisch von neuem. Nach CANNONS Auffassung wird die reflektorische Erschlaffung des Sphinkters durch Berührung der Pars pylorica mit saurem Chymus unmittelbar ausgelöst. Der Sphinkterverschluß kann außer durch Säure auch durch Einfuhr von Fett vom Darme aus reguliert werden, und zwar ist es nach neueren Untersuchungen O. COHNHEIMS und seiner Mitarbeiter gleichgültig, an welcher Stelle man das Öl oder die Salzsäure in den Dünndarm einbringt. Da Kokainisierung des Darmes die Hemmung aufhebt, kann über die reflektorische Natur des Vorganges kein Zweifel bestehen. Neben dem Salzsäure- und Fettgehalte des Chymus sind aber sicherlich noch viele andere Faktoren, vor allem aber auch die Konsistenz der Nahrung für die Entleerung des Magens maßgebend und neue Untersuchungen, insbesondere diejenigen von HAWK[2]) und seinen Mitarbeitern, haben den Glauben an die Hegemonie, welche die Salzsäure in bezug auf die Kontrolle des Pylorusverschlusses ausübt, stark erschüttert. Wir wissen heute, daß bei Tieren und Menschen sich der Magen auch entleeren kann, wenn alkalische Reaktion darin herrscht und daß im Duodenum saure Reaktion auftreten kann, ohne daß sie darum immer einen reflektorischen Pylorusverschluß auslösen müßte. Ja, nach den neueren Untersuchungen aus dem Laboratorium von KARL SCHWARZ[3]) erscheint es überhaupt unwahrscheinlich, daß es gerade die saure Reaktion des Mageninhaltes als solche sei, welche die Öffnung des Pylorus veranlaßt; es scheint vielmehr, daß ein bestimmter Verflüssigungsgrad des Mageninhaltes den Reiz dafür abgibt. Eine Salzsäurekonzentration im Hundemagen von mehr als

[1]) **Literatur über den Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Darm:** O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 560—568; Physiol. d. Verd. u. Ernähr. 1908, S. 13—26. — E. S. LONDON, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 68—73. — E. SCHEUNERT, Oppenheimers Handb., 2. Aufl. 1925, Bd. 5, S. 105—108, 115—120. — O. COHNHEIM und F. MARCHAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 63, S. 41. — F. BEST und O. COHNHEIM, ebenda 1910, Bd. 69, S. 113; Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie 1910. — W. B. CANNON (Harvard Med. School). Amer. Journ. of Physiol. 1900, Bd. 20, S. 283; vgl. auch: F. MEYER (Kissingen), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 466. — M. KIRSCHNER und E. MANGOLD (Greifswald), Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chir. 1911, Bd. 23, S. 446. — R. KAUFMANN und R. KIENBÖCK, Med. Klinik 1911, S. 1150.

[2]) Zahlreiche Unters. von HAWK u. Mitarb. im Amer. Journ. of Physiol. — Vgl. auch MC-CLURE, REYNOLDS and SCHWARTZ, Arch. of intern. med. 1920, Vol. 26, p. 410.

[3]) A. ORTNER (phys. Inst. tierärztl. Hochsch. Wien) Pflügers Arch. 1917, Bd. 68, S. 124.

0,3—0,4% hemmt sogar die Öffnung des Pylorus; es ist daher zur raschen Entleerung eine Herabsetzung der Azidität des Magensaftes notwendig, die durch eine Verdünnungssekretion der Magenschleimhaut erzielt wird.

Sie sehen, wir kommen hier mit einfachen Schematisierungen mit bestem Willen nicht aus. Wir dürfen nicht in den Fehler verfallen, der in der Physiologie leider so oft begangen wird, daß wir unsrer Bequemlichkeit zu lieb den Tatsachen Gewalt antun. Es ist viel gescheiter, wenn wir ehrlich eingestehen, daß wir die Zusammenhänge noch nicht zu durchschauen vermögen.

Verweildauer der Nahrung im Magen.

Anschließend müssen wir noch der Frage der Verweildauer der Nahrung im Magen ein paar Worte widmen. Eine Nahrung, die sehr lange im Magen verweilt, kann, auch wenn sie den Verdauungssäften gegenüber gar nicht sonderlich resistent ist, als »schwer verdaulich« unsympathisch empfunden werden. Du lieber Gott! Wie viel Unsinn wird doch gerade über Leicht- und Schwerverdaulichkeit der Nahrung von alten Weibern, insbesondere auch solchen männlichen Geschlechtes, die zudem zu Doktoren der Heilkunde promoviert worden sind, geschwätzt. Es war sicherlich sehr verdienstlich, daß RUBNER sich bemüht hat, in der Frage der Verweildauer einige Ordnung zu bringen. Wie ich einer Darstellung A. DURIGS[1]) entnehme, kann man annehmen, daß eine Tasse Wasser, Thee, Kaffee, Wein, Milch oder Fleischbrühe ebenso wie zwei weichgekochte Eier den Magen schon nach 1 bis 2 Stunden verlassen habe. Ein halber Liter Bier oder Milch oder etwa eine Omelette verweilt schon 2 bis 3 Stunden. Mit einer normalen Portion von Brot, zarterem Fleisch oder Gemüse wird der Magen normalerweise erst in 3 bis 4 Stunden fertig, mit derberen Fleischsorten, mit Rauchfleisch, Wildbraten, Salzheringen, Hülsenfrüchten und grobem Brote aber gar erst nach 4 bis 5 Stunden. Diese Daten sind namentlich für solche Mitbürger nützlich, welche, über schlechte Verdauung wehklagend, die Ärzte belästigen, weil sie 2 Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit noch kein Vakuum in ihrem Magen verspüren und Unbehagen empfinden, wenn sie es trotzdem nicht unterlassen können, ihrem erst halbgeleerten Magen eine neue Fuhre von Nahrung zuzumuten.

Übertritt von Darminhalt in den Magen.

Eine nicht unwichtige Erscheinung ist der von PAWLOW beobachtete Übertritt von Darminhalt in den Magen. Insbesondere nach Einfuhr fettreicher Nahrung, unter Umständen jedoch auch im Hungerzustande, sowie bei einem übermäßig hohen Säuregehalte des Magens kann es geschehen, daß eine Mischung von Darmsaft, Pankreassekret und Galle sich in den Magen zurückstaut derart, daß die Salzsäure neutralisiert und die Pepsinverdauung gehemmt wird. ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Spaltung eines Dipeptides, des Glyzyl-l-tyrosins, welche der normale Magensaft nicht zu bewerkstelligen vermag, unter solchen Umständen im Magensafte (nach Abstumpfung seiner Azidität durch Natriumbikarbonat) auf polarimetrischem Wege wahrgenommen werden kann. Man hat den Versuch gemacht, ein Verfahren der Gewinnung von Pankreassaft beim Menschen zu diagnostischen Zwecken auf diesem Prinzipe zu basieren. Es werden zu diesem Zwecke als »Ölprobefrühstück« etwa 200 cm³ Olvenöl, das freie Ölsäure gelöst enthält, mit der Magensonde eingegossen, nachdem man die Säure des Magensaftes durch etwas Alkali abgestumpft hat. Der nach einer halben Stunde ausgeheberte Mageninhalt, dessen Abtrennung von der Ölschichte leicht gelingt, erscheint dann oft von Galle grünlich gefärbt und kann zum Nachweise des Trypsins dienen. Ob diese Methode, auf die große Hoffnungen gesetzt worden sind, von wirklichem diagnostischen Werte ist, mag vorderhand dahingestellt bleiben[2]).

---

[1]) A. DURIG »Physiol. Grundlagen der Ernährung« in Löwensteins Handb. d. Tuberkulosetherapie 1925, S. 662—668 u. 593—598.

[2]) **Literatur über den Übertritt von Pankreas- und Darmsaft in den Magen:** Umfangreiche Monographie von W. BOLDYREFF, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 127 bis 213; vgl. auch W. BOLDYREFF, Pflügers Arch. 1908, Bd. 121, S. 13; 1911, Bd. 140, S. 436. — E. ABDERHALDEN und F. MEDIGRECEANU, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 317. — E. ABDERHALDEN und SCHITTENHELM, ebenda 1909, Bd. 59, S. 230. — J. LEWINSKI (Klinik MINKOWSKI, Greifswald), Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 1582.

Appetit und Hungergefühl.

Anschließend möchte ich Ihnen heute noch einiges über Appetit und Hunger erzählen, trotzdem der Hungerstoffwechsel erst Gegenstand einer späteren Vorlesung (69) sein wird. Auch hier folge ich am liebsten der Führung ARNOLD DURIGS[1]).

Appetit und Hunger sind sicherlich recht komplizierte und vielgestaltige Dinge. Es sei nur an den Kohlehydrathunger der Diabetiker und an den Fetthunger, der sich während des Krieges vielfach unangenehm bemerkbar gemacht hat, sowie an den Fleischhunger, der gerade bei geistigen Arbeiten zutage tritt, erinnert. Daß das Nahrungsvolumen beim Hungergefühle eine Rolle spielt, ist nicht zu bezweifeln. Füllung des Magens mit Wismutbrei kann ein Sättigungsgefühl erzeugen. Oberbayrische Holzknechte, die an eine sehr voluminöse Kost gewöhnt sind, hungern auch bei kalorienreicher Kost. Der spastisch kontrahierte Magen nach übermäßigem Rauchen führt zu rascher Sättigung. KESTNER will aber nicht sowohl das Nahrungsvolumen als die Verweildauer der Nahrung im Magen in den Vordergrund gestellt wissen. Die typischen Säurelocker, wie Fleischbrühe, steigern den Appetit. Es ist eine bekannte Tatsache, daß das Hungergefühl durch die mannigfachen Einwirkungen bekämpft werden kann: durch intravenöse und rektale Ernährung, durch Zuschnüren des Gürtels, durch Aufblähen eines Ballons im Magen, durch psychische Einwirkungen der mannigfachsten Art, durch Hypnose u. dgl. Die Indianer Südamerikas kauen Kokablätter gegen den Hunger. Vagusdegeneration kann unter Umständen zu Polyphagie führen; andrerseits hat man bei Tuberkulösen, deren Vagus in verkäste Drüsenpakete eingebettet war, schwere Appetitstörungen beobachtet. Hirnhyperämie bei geistiger Arbeit soll den Hunger vermindern. Die Konstruktion eines eigenen Hungerzentrums auf der Großhirnrinde durch PAULESCO wirkt aber wenig überzeugend. Sehr interessant ist die Beobachtung eines großhirnlosen Kindes[2]), das niemals Zeichen von Hunger gezeigt, die dargebotene Brust aber genommen und mit normalen Saugreflexen getrunken hat.

CARLSON und CANNON in Chicago und ihre Mitarbeiter wollen das Hungergefühl in den Magen selbst verlegen. Beobachtungen an Menschen und Hunden haben übereinstimmend ergeben, daß die subjektiven Hungerempfindungen und die Kontraktionen des leeren Magens miteinander durchaus parallel gehen. Zerebrale Tätigkeit, das Kauen von schmackhafter Nahrung, der Schluckakt, Ausdehnung des Magens durch einen eingelegten Ballon löst Kontraktionen und Hungergefühl aus. Die ersteren behalten auch nach Durchschneidung der Vagi und Sympathici ihren normalen Typus bei. Es wird angenommen, daß der Glykogenmangel der Magenwandzellen Ursache der Hungerkontraktionen sei[3]); dieselben treten auch bei Tieren auf, die durch Insulin hypoglykämisch gemacht worden sind, und können durch Zuckerinjektionen zum Verschwinden gebracht werden.

Man ist vielfach geneigt, die »Vernunft« des Magens zu überschätzen: Oft genug arbeitet er mit falschen Signalen. »Der Hungerschmerz bei Ulcus duodeni«, sagt DURIG, »das Hungergefühl der Hyperaziden sind falsche Signale, die beim gewöhnten

---

1) A. DURIG, »Appetit«, Vort. geh. in d. Ges. d. Ärzte in Wien, 9. 1. 1925, Verl. J. Springer, Wien 1925, 51 S. und Wiener klin. Wochenschr. 1925.

2) EDINGER und FISCHER.

3) Nach SCHUR soll insbesondere der Füllungsgrad der Leberzellen mit Glykogen und Reserveeiweiß für das Hungergefühl bedeutsam sein.

Vielesser, bei zucker- und bonbonnaschenden Damen den Anlaß dazu geben, zu allen möglichen Zeiten immer wieder das Verlangen zu haben, etwas zu essen .... Ganz besonders charakteristisch ist ja das Verhalten verzogener Säuglinge, die von unvernünftigen Müttern und Verwandten geradezu darauf gedrillt werden, beim Nachlassen der Magenfüllung mit einem Hungergebrüll zu beginnen und so unfehlbar dem Magendarmkatarrh zugeführt werden.«

Schließlich noch eine Bemerkung über die Hungerqualen, da diesbezüglich ganz falsche Vorstellungen verbreitet sind. Hören wir, was DURIG diesbezüglich sagt: »Die ältere Literatur spricht von den schrecklichen Hungerqualen, und diese Anschauung, der wir in Dichtung und Kunst immer wieder begegnen — man denke an den Grafen Ugolino, dessen Hungerschmerzen durch das Fleisch der eigenen Kinder gestillt worden sein sollen — ist sogar in die späteren Lehrbücher übergegangen. Heute wissen wir, daß von einer Hungerraserei, von folternden Hungerschmerzen, von dem Auffressen der eigenen Kinder aus Hungerverzweiflung gar keine Rede ist .... Aus den Hungerversuchen von Cetti, Merlatti, Breithaupt und vielen andern wissen wir, daß bei vollkommener Entziehung der Nahrung wohl am ersten und am zweiten Tage noch ein gewisses Verlangen nach der Mahlzeit zu den gewohnten Stunden auftritt, dies aber auch oft ohne jegliche ausgesprochene Sensationen, daß aber auch der Trieb nach Nahrungsaufnahme bald ganz erlischt und überhaupt kein Verlangen nach Essen mehr besteht .... Fast noch charakteristischer sind die Angaben aus dem russischen Hungergebiet, in dem zur Zeit der Hungerepidemie nach dem Umsturz zu Ende des Weltkrieges Tausende von Menschen Hungers gestorben sind. Es wird berichtet, daß die Leute anfänglich wohl reizbarer waren, dann aber immer mehr und mehr matt und hinfällig wurden, aber noch mit großer Gewissenhaftigkeit ihren häuslichen Verrichtungen und Reinigungsarbeiten nachgingen, ohne irgendeine Gier nach Nahrungsmitteln zu zeigen oder sich über Schmerzen und Qualen zu beklagen. Ja, ihr Wunsch nach Nahrung war so zurückgedrängt, daß sie Essenden neidlos und ohne jeden Versuch, ihnen etwa ein Stück Brot zu entreißen, zusahen, und schließlich ohne besondere Zeichen von Leiden an Entkräftung zugrunde gingen.«

Das Hungergefühl soll mit Veränderungen im Blute als Folge der Magensaftsekretion zusammenhängen. Es ist gelungen, durch intravenöse Zufuhr von Natriumhydroxyd das Hungergefühl besonders bei Diabetikern für lange Zeit zu beseitigen[1]).

---

[1]) DRESEL und ROTHMANN (Berlin), Verh. d. Ges. f. innere Med. 1925, S. 234.

XLIII. Vorlesung.

Die Eiweißverdauung im Darme.

Vergleichend-Physiologisches über die Pankreasdrüse.

Wir wissen, daß dem in den Darm gelangten Chymus das Sekret der Pankreasdrüse beigemengt wird. Alle Wirbeltiere, auch die Fische (mit Ausnahme des Amphioxus) besitzen ein richtiges Pankreas, oft freilich in merkwürdiger Anordnung: Bald findet sich eine einheitliche Drüse, die mit einem oder mehreren Ausführungsgängen in den Darm einmündet, bald finden sich zahlreiche, durch die ganze Bauchhöhle zerstreute Drüschen. In anderen Fällen wiederum dringt das Pankreas mit den Blutgefäßen in die Leber ein und durchsetzt sie minenartig; so ist bei manchen Fischarten jeder Zweig der Pfortader, der sich in die Leber einsenkt, muffartig von Pankreasgewebe umgeben[1]).

Pankreasfisteln.

Trotzdem bereits CLAUDE BERNARD Kanülen in den Ausführungsgang des Pankreas eingeführt und sich bemüht hatte, den Sekretionsmodus dieser wichtigen Drüse zu studieren, wollte diese Frage lange Zeit nicht recht vom Flecke rücken, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil man sich durch die Schwere des operativen Eingriffes allzuweit von den normalen physiologischen Verhältnissen entfernt hatte; häufig geschieht es, daß eine solche »temporäre« Fistel, auch wenn sich das Tier auf der Höhe der Verdauung befindet, nur sehr spärliches oder auch gar kein Sekret liefert. Auch hier war es wiederum der ausgezeichnete russische Physiologe PAWLOW[2]), welcher die vorliegenden technischen Schwierigkeiten zuerst zu überwinden wußte. Er ging derart vor, daß er ein Stückchen Duodenalwand mit dem sich in ihrem Bereiche öffnenden Ausführungsgange an die Hautoberfläche brachte und mit den Rändern der Hautwunde vernähte. Es wurde so eine permanente Fistel erhalten und die dauernde Beobachtung der Drüsenarbeit ermöglicht. Doch waren damit auch noch keine ganz erwünschten Bedingungen gegeben, da der aus der Fistel ausfließende Saft sogleich durch die Enterokinase (s. u.) der umgebenden Schleimhaut aktiviert wurde. Erst, als die eingeheilte Schleimhaut sorgfältig ausgeschnitten und das Lumen des Ausführungsganges durch Nähte an die Ränder der kleinen Hautwunde befestigt worden war, erhielt man durchaus normalen Pankreassaft unter annähernd physiologischen Bedingungen.

Versuchen wir es nunmehr, uns klar zu machen, durch welche Momente die Sekretion des Pankreas normalerweise ausgelöst wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß als der wichtigste hier in Betracht kommende Faktor der Übertritt des sauren Mageninhaltes in das

---

[1]) W. BIEDERMANN, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2, S. 1061—1063.

[2]) **Literatur über das Anlegen der Pankreasfisteln:** J. PAWLOW, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 266—272; Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 728—742. O. COHNHEIM, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1. Aufl. 1912, Bd. 6, S. 564—584.

Duodenum anzusehen ist. Die Salzsäure ist sicherlich der stärkste Erreger der Pankreassekretion; die Wirkung fetthaltiger Nahrung erscheint nicht zweifelhaft[1]); nach neueren Arbeiten russischer Autoren[2]) scheinen zwar reine neutrale Fette nur wenig wirksam zu sein, wohl aber Fettsäuren und Seifen. Es kommt anscheinend auch ein psychisches Moment in Betracht. Es fragt sich nur, welcher Art der Mechanismus ist, vermöge dessen die Sekretionsarbeit der Drüse in Gang gebracht wird: es könnte sich hier sowohl um einen nervösen, als um einen chemischen Mechanismus handeln.

Bayliss und Starling vermochten zu zeigen, daß die Einführung von Säure in eine Darmschlinge die Tätigkeit der Pankreaszellen auch nach Durchschneidung beider Vagi und Nervi splanchnici und nach Exstirpation des Plexus solaris auslöst; nach Zerstörung aller nervösen Verbindungen zwischen der Darmschlinge und dem übrigen Körper erfolgte die Absonderung des Pankreassaftes in ebenso profuser Weise, als wenn alle nervösen Verbindungen unversehrt waren; daher meinten die genannten Forscher, »war es klar, daß die Botschaft von der isolierten Schlinge nach dem Pankreas durch das Blut gebracht wird und daß der Bote irgendeine neue chemische Substanz sein muß, welche in der Schleimhaut des Darmes unter dem Einflusse von Säure erzeugt wird. Dieser Schluß wurde bestätigt: Wenn man die Schleimhaut des oberen Teiles des Dünndarmes abschabt und sie mit 0,4 % HCl vermischt, dann die Mischung filtriert, so wurde gefunden, daß die Injektion dieses Filtrates direkt in den Blutstrom einen Erguß von Pankreassaft hervorrief. Dieser neuen, unter dem Einflusse von Säure in den Darmzellen erzeugten Substanz gaben wir den Namen Sekretin«[3]).

Das Sekretin.

Die objektive Richtigkeit der Beobachtungen der beiden ausgezeichneten Forscher ist von vielen Seiten her bestätigt worden. Die physiologische Deutung derselben aber ist auch heute noch, nachdem zwei Dezennien lang eine Fülle subtiler Arbeit diesem Gegenstande gewidmet worden ist, höchst zweifelhaft. Viele Autoren sind mit M. Lombroso der Meinung, die Sekretinlehre sei unhaltbar und die Pankreassekretion werde physiologischerweise nicht durch einen chemischen Boten, sondern durch nervöse Reflexe reguliert. Ich werde Ihnen daher auch die endlosen Deliberationen über Sekretine und »Prosekretine« und ihre Eigentümlichkeiten ersparen

Aus einer Untersuchung, die mein Freund Carl Schwarz gemeinsam mit mir ausgeführt hat, geht nun hervor, daß in dem nach dem Verfahren von Bayliss und Starling bereiteten Sekretin Cholin enthalten ist. Ein Teil der Wirkung derartiger Extrakte ist sicherlich auf Rechnung dieser Base zu bringen, deren physiologische Rolle und Bedeutung ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe. Man ist aber nicht etwa berechtigt, das Sekretin mit dem Cholin zu identifizieren, da die Wirkung beider keineswegs parallel geht und da der sekretorische Effekt des letzteren (nicht aber des Sekretins) durch Atropin vollständig aufgehoben wird. Das »Sekretin« ist aber offenbar keine einheitliche Substanz, vielmehr ein Gemenge mehrerer die Drüsensekretion auslösender Agentien, von denen

---

1) O. Cohnheim und Ph. Klee, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 78, S. 464.

2) Studzinsky und Mitarbeiter, Pflügers Arch. 1912, Bd. 147.

3) **Literatur über Sekretin:** W. M. Bayliss und E. H. Starling, Ergebn. d. Physiol. 1906, Bd. 5, S. 670—676. — E. H. Starling, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion, London 1906. — J. Pawlow, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 734—742. — S. Rosenberg, 1910, Bd. 3 I, S. 141—146. — C. Oppenheimer, Fermente, 3. Aufl., 1910, S. 193—194. — O. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. 1908, Bd. 124, S. 147. — E. F. Terroine, La sécrétion pancréatique. Questions biol. actuelles, Paris, Hermann 1910. — E. Lesser, Oppenheimer Handb. 1925, Bd. 4, S. 586—591.

eines zweifellos das Cholin ist. Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß das Cholin eine äußerst labile Substanz ist, deren physiologische Wirksamkeit schon durch einfache Eingriffe (— man denke z. B. an den Übergang in Neurin, Muskarin und Azetylcholin —) ganz außerordentlich abgeändert und gesteigert werden kann, so wird man sich von dem naheliegenden Gedanken, daß das Sekretin vielleicht nichts anderes sei, als ein Gemenge von Cholin und von Umwandlungsprodukten desselben, schwerlich ganz frei machen können. Doch ist auch dies vorderhand nichts weiter als eine unbewiesene Vermutung, welche allerdings immerhin den Vorteil hätte, die Sekretine mit den (dem Cholin vielleicht nahestehenden) »Vasodilatinen« unter gemeinsamen Gesichtspunkten zusammenfassen zu können.

Wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, gehört das Cholin zu den allgemein verbreiteten Organbestandteilen; auch unterliegt es nach den Untersuchungen POPIELSKIS und seiner Schüler keinem Zweifel, daß man aus den verschiedensten Geweben »Vasodilatine« extrahieren kann, also wirksame Substanzen, welche bei intravenöser Injektion unter geeigneten Verhältnissen Blutdrucksenkung, Sekretion des Speichels, des Magen-, Darm- und Pankreassaftes, vermehrte Darmperistaltik, Krämpfe, Ungerinnbarkeit des Blutes und vermehrte Absonderung der Lymphe zu bewirken vermögen. POPIELSKI ist der Meinung, daß eine durch die Blutdrucksenkung bewirkte Anämisierung und konsekutive Reizung nervöser Zentren im Mittelpunkte der Erscheinungskomplexe steht; er bestreitet die physiologische Bedeutung des Sekretins für die normale Auslösung der Pankreassekretion und will für diese nur den nervösen, nicht aber einen humoralen Mechanismus gelten lassen. Dem gegenüber muß betont werden, daß nach neuen Untersuchungen die blutdruckerniedrigende Substanz in Darmextrakten mit dem Sekretin nicht identisch ist und daß Sekretinlösungen unter Umständen anscheinend frei von der ersteren bereitet werden konnten. Auch ist das Sekretin nicht mit dem Histamin identisch. Wie Sie sehen, ist man von einem klaren Einblick in diese Dinge noch ziemlich weit entfernt.

Nach MELLANBY soll das Sekretin in allen Darmteilen präformiert existieren und die Eigenschaften einer sekundären Albumose besitzen. Einführung von Galle oder Cholsäure in den Darm wirkt als starker Reiz auf die Pankreassekretion, der sich auch angeblich auf dem Wege einer Bildung von Sekretin vollzieht, das aus der Intestinalschleimhaut in die Pfortader gelangt[1]).

Nach KRIMBERG soll das Methylguanidin, dessen präformiertes Vorkommen in den Muskeln und im Blute er für sichergestellt hält (Vorl. 17, S. 222), ein mächtiges sekretionssteigerndes Hormon für alle Drüsen des Verdauungstraktes mit Einschluß des Pankreas sein[2]).

Enterokinase.

Gehen wir nunmehr zu einer Betrachtung des Pankreassekretes als solchen über. Wir verdanken PAWLOW die wichtige Entdeckung, daß das Trypsin nicht in fertigem Zustande sezerniert wird. Der Pankreassaft, welcher dem Drüsenausführungsgange entströmt, enthält vielmehr ein Trypsinzymogen, welches erst durch die Berührung mit einem von der Dünndarmschleimhaut gelieferten Agens, der Enterokinase, aktiviert und in wirksames Trypsin übergeführt wird. Dieses rätselhafte Agens, das zweifellos auch für die Aktivierung des menschlichen Pankreassekretes von Bedeutung ist[3]), ist im Laufe der letzten Jahre sehr eingehend studiert worden. Es haben sich dabei vor allem eine Reihe

---

1) J. MELLANBY und Mitarbeiter, Journ. of Physiol. 1926, Vol. 61, p. 122, 419.
2) KRIMBERG und KOMAROW, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 73.
3) Nach Beobachtungen von A. ELLINGER, M. KOHN, K. GLÄSSNER und J. WOHLGEMUTH.

namhafter französischer Autoren[1]) und zahlreiche andere Forscher[2]) bemüht, das Wesen der Enterokinase zu ergründen; doch gehen die Ansichten darüber noch weit auseinander[3]). Die Meinung, daß die Enterokinase ein Ferment sei, wird vielfach bestritten. Manche Autoren bringen das Adsorptionsvermögen der Enterokinase (die z. B. von Fibrinflocken leicht gebunden wird) mit der Wirkung derselben in Zusammenhang und meinen, ebenso wie bei der Hämolyse das »Komplement« durch Vermittelung des Ambozeptors an ein rotes Blutkörperchen verankert wird, müßte das Trypsinogen als Komplement erst durch Vermittelung der (als Ambozeptor fungierenden) Enterokinase an das Eiweißmolekül verankert werden. Die Enterokinase ist zwar thermolabil; doch spricht O. COHNHEIMS Beobachtung, daß sie in 90% Alkohol löslich ist, sicherlich nicht für ihre Fermentnatur.

Wie ich glaube, ist es den Arbeiten des Willstätterschen Laboratoriums neuerdings gelungen, die alte katalytische Theorie zum Falle zu bringen und einer Koenzymtheorie zum Siege zu verhelfen. Wir wissen heute, dank den Untersuchungen von WALDSCHMIDT-LEITZ[4]), daß es sich um eine lockere, wirksame Additionsverbindung zwischen Ferment und Kinase handelt. — Es ist gelungen durch entsprechende Fällungen unwirksamer Substanzen mit Essigsäure und Tannin, durch Alkoholfällung sowie durch Adsorption der Kinase mit Tonerde und Elution mit Phosphatmischung (p_H 7) schließlich die Kinase auf das 100fache ihres ursprünglichen Wertes zu konzentrieren. Es ist aber auch gelungen, den Komplex Ferment-Koenzym wieder zu zerlegen, die Kinase durch Adsorption an Tonerde aus saurer Lösung zu beseitigen und so das aktivierte Trypsin wieder in inaktives »Trypsinogen« überzuführen.

Aktivierung des Trypsinogens durch Kalksalze u. dgl.

Man hatte, den Angaben DELEZENNES folgend, lange Zeit angenommen, daß auch Kalksalze befähigt seien, Trypsinogen zu aktivieren. »Die ganze Sache«, schreibt CARL OPPENHEIMER, »beruht auf irrtümlicher Deutung an sich richtiger Befunde. Dies erkannten MELLANBY und WOOLEY, indem sie angaben, daß der Einfluß der Kalksalze kein anderer ist, als die Ausfällung von Kalziumkarbonat und damit die Herabsetzung der Alkalinität des Pankreassaftes, welche die Enterokinase am Wirken hindert. Bei an sich günstiger Reaktion haben nach WALDSCHMIDT-LEITZ die Kalksalze nicht den geringsten Einfluß.«

Eine Aktivierung des Trypsinogens kann auch unter geeigneten Umständen durch Kolloide verschiedenster Art erfolgen (z. B. durch Toluidinblau). Es ist daher nicht zu verwundern, daß man auch verschiedene Organpreßsäfte, Milch u. dgl. wirksam gefunden hat. Auch Bakterien können Trypsinogen in Trypsin verwandeln; ich habe Ihnen schon früher erzählt, daß dieselben bei der Genese der einst so berühmten »Ladungstheorie« (derzufolge das Pankreas von der Milz aus mit verdauendem

---

[1]) DASTRE, CAMUS, DELEZENNES, FROUIN, GLEY und ihre Mitarbeiter.

[2]) BAYLISS und STARLING, O. COHNHEIM, CIACCIO, C. FOÀ, HAMBURGER und HEKMA, VERNON, E. ZUNZ.

[3]) **Literatur über Enterokinase:** TH. BRUGSCH, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 115—116. — S. ROSENBERGER, Ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 127—136. — C. OPPENHEIMER, Fermente, 3. Aufl. 1910, S. 208—215. — W. BIEDERMANN, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2 I, S. 1409—1415. — C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 5. Aufl. 1925, S. 915—923.

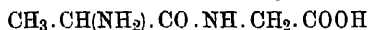
[4]) E. WALDSCHMIDT-LEITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 132, S. 181; 1925, Bd. 142, S. 217.

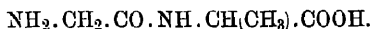
Fermenten »geladen« werden sollte) sehr wesentlich beteiligt waren (vgl. Vorl. 29, S. 406).

Auf die Probleme der Darstellung und der Eigenschaften des Trypsins, seiner Einheitlichkeit, der Beeinflussung seiner Wirkung durch Dialyse und Ionenzusatz, durch Alkaleszenz und Temperatur, durch Gifte, Antifermente und Adsorptionsmittel, sowie auf die Kinetik und synthetisierende Wirksamkeit möchte ich hier nicht weiter eingehen. Es genügt, wenn ich Sie in bezug auf alle diese Dinge auf CARL OPPENHEIMERS monumentales Fermentwerk verweise. Ich möchte hier nur ganz kurz erwähnen, daß R. WILLSTÄTTER, WALDSCHMIDT-LEITZ und ihre Mitarbeiter[1]) mit ihren verfeinerten Adsorptions- und Elutionsmethoden, auch hier weiter gekommen sind, als ihre Vorgänger. Es hat sich z. B. gezeigt, daß das Erepsin (s. u.) einen mehr sauren, das Trypsin einen mehr basischen Charakter aufweist. Durch fraktionierte Adsorption ist die Abtrennung des Trypsins von Lipasen und Amylasen, vom Erepsin und der Enterokinase gelungen.

Wirkung des Pankreassekretes auf Polypeptide.

Als einen wesentlichen Fortschritt möchte ich die systematischen Versuche von EMIL FISCHER, ABDERHALDEN und BERGELL begrüßen, die Wirkungsgrenzen des Pankreassekretes nicht undefinierbaren Eiweißkörpern gegenüber, vielmehr in bezug auf chemisch reine Polypeptide festzustellen; es ist so gewissermaßen von zwei Unbekannten einer Gleichung doch immerhin die eine eliminiert worden, so daß zum mindesten die theoretische Möglichkeit einer Lösung gegeben erscheint. Von welchen Struktureigentümlichkeiten hängt es nun also ab, ob ein Polypeptid durch Pankreassaft angreifbar ist? »Es kommt einmal die Struktur der einzelnen Verbindungen in Betracht«, sagt ABDERHALDEN[2]). »Ein lehrreiches Beispiel nach dieser Richtung gibt das Verhalten des Alanyl-glyzins

$$CH_3.CH(NH_2).CO.NH.CH_2.COOH$$

und des isomeren Glyzyl-alanins

$$NH_2.CH_2.CO.NH.CH(CH_3).COOH.$$

Ersteres wird gespalten, letzteres nicht. Von Einfluß ist auch die Art der einzelnen Aminosäuren. Bei den Dipeptiden z. B. wird die Hydrolyse gefördert, wenn Alanin als Azyl fungiert... Sehr bemerkenswert ist die Resistenz der Dipeptide, welche α-Aminobuttersäure, α-Aminovaleriansäure und Leuzin als Azyl enthalten. Auch die Zahl der am Aufbau der Polypeptide beteiligten Aminosäuren ist von Einfluß. Einen deutlichen Beweis hierfür liefern die Glyzinketten. Glyzyl-glyzin, Diglyzyl-glyzin und Tryglyzyl-glyzin werden nicht gespalten, während beim Tetraglyzyl-glyzin die Hydrolyse einsetzt.« Von besonderem Interesse ist aber die Tatsache, daß Pankreassaft nur solche Polypeptide spaltet, an deren Aufbau die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren beteiligt sind und daß überhaupt der Organismus, wenn ihm Razemkörper zur Verfügung stehen, vielfach nur die eine der beiden optisch entgegengesetzten Komponenten zu verwerten vermag. Es gilt dies für den Säugetierorganismus ebensowohl, wie für die allerniedrigsten pflanzlichen Lebewesen.

Anpassung des Pankreassekretes an die Nahrung.

Die PAWLOWsche Schule hat eine weitgehende Anpassung des Pankreassekretes an die jeweilige Nahrung angenommen; das Pankreas sollte in sozusagen vernunftgemäßer Arbeit sich einer vorwiegenden Fleisch-, Brot- oder Milchkost durch Mehrabsonderung von proteolytischem, bzw. amylolytischem und Laktose-

---

[1]) R. WILLSTÄTTER, Deutsch. med. Wochenschr. 1926, S. 1.; Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1926, S. 8. — E. WALDSCHMIDT-LEITZ, ANNA HARTENECK und andere Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925. Bd. 147, S. 286; Bd. 149, S. 221; 1926, Bd. 156, S. 68, 99. — WILLSTÄTTER, WALDSCHMIDT-LEITZ und Mitarb., ebenda 1926, Bd. 161, S. 191. — WALDSCHMIDT-LEITZ, Zusamf. Vortrag, Naturf. Vers. Düsseldorf 1926, Ber. d. deutsch. Ges. 1926, Bd. 59, S. 3000; Naturwissensch. 1926, Bd. 14, S. 129.

[2]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl. 1909, S. 626—628; vgl. dort die **Literatur.**

ferment anpassen usw. Doch vermochten diese Befunde der Kritik nicht standzuhalten; man ist hier in dem Bestreben, das Zweckmäßigkeitsprinzip in allen Natureinrichtungen aufzufinden, entschieden zu weit gegangen[1]. Auch neuere Versuche von M. LOMBROSO und von LONDON sprechen gegen eine derartige Auffassung.

Quantitative Bestimmung und Fermentgesetz des Trypsins.

Die Erkenntnis, daß zahlreiche mit dem Trypsin zusammenhängende physiologische Fragen die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung desselben voraussetzen, hat, ähnlich wie beim Pepsin und unter Anwendung ähnlicher Prinzipien, zahlreiche Versuche einer solchen gezeitigt. So hat man Mettsche Röhrchen mit Eiweiß oder Gelatine zur Anwendung gebracht[2]. Man hat Trypsin auf gelöstes Kasein nach VOLHARDS[3] Prinzipe einwirken gelassen und nach der Aziditätszunahme der auftretenden Albumosen das Fortschreiten der Verdauung titrimetrisch geschätzt. GROSS[4] löste (nach E. FULDS Prinzipe) Kasein in Soda, versetzte Proben mit steigenden Trypsinmengen und beobachtete nach einiger Zeit, ob auf Essigsäurezusatz noch eine Trübung erfolgte. JACOBY[5] beobachtete die Aufhellung einer Aufschwemmung von Rizin oder Edestin; V. HENRI[6] sowie BAYLISS[7] verfolgten das Fortschreiten der Verdauung auf physikalisch-chemischem Wege durch Leitfähigkeitsbestimmungen und BRAILSFORD ROBERTSON[8] durch Bestimmung des Brechungsindex einer Natriumkaseinatlösung nach Fällung des unverdauten Kaseins durch Essigsäure. Eine einfache Methode ließ P. v. GRÜTZNER[9] nach dem Prinzipe seines Pepsinbestimmungsverfahrens ausarbeiten; dabei wird Fibrin mit Spritblau (Diphenylrosanilin) gefärbt und die bei der Verdauung desselben in 0,1% Sodalösung auftretende Färbung der Verdauungsflüssigkeit kolorimetrisch bestimmt.

Bei der Trypsinbestimmung nach R. WILLSTÄTTER wird die Enzymprobe erst durch halbstündiges Erwärmen mit einer (aus Darmschleimhaut gewonnenen) Enterokinaselösung aktiviert, sodann mit etwas Ammoniak-Ammoniumchlorid-Pufferlösung, sowie mit Gelatinelösung versetzt und 20 Minuten im Thermostaten gehalten. Dann wird die Reaktion durch Eingießen in Alkohol unterbrochen und die Aziditätszunahme mit Thymolphthalein als Indikator titrimetrisch bestimmt. Dieselbe gibt einen Maßstab für die Stärke der Trypsinwirkung. Je größer diese ist, desto mehr Peptidbindungen sind unter Neubildung von Karboxylen gelöst worden[10].

Während für die Verdauung fester Eiweißkörper das Schütz-Borissowsche Wurzelgesetz innerhalb gewisser Grenzen anwendbar sein dürfte, besteht für gelöste Eiweißkörper anscheinend eine einfache Proportionalität zwischen den Fermentmengen und den von ihnen gelösten Eiweißmengen. »Hiernach hätten also«, meint PALLADIN[11], »beide Parteien recht, sowohl diejenige, welche behauptet, daß für das Trypsin das Schütz-Borissowsche, als auch diejenige, welche meint, daß das Volhardsche Gesetz (Proportionalitätsgesetz) gelte. Es kommt eben bloß auf die Methode an, welche man anwendet. Das Wesentliche hierbei aber scheint mir, daß stets ein Fermentmolekül ganz soviel leistet, wie jedes andere, also n Moleküle n mal so viel wie eines, falls sich

---

1) **Literatur über Anpassung des Pankreassekretes an die Nahrung**; S. ROSENBERG, Handb d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 138—140.

2) P. HATTORI, Arch. internat. de Pharm. 1903, Bd. 18, S. 255.

3) W. LÖHLEIN, Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 7, S. 120. — FAUBEL, Ebenda 1907, Bd. 10, S. 35.

4) O. GROSS, Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 58, S. 157.

5) M. JACOBY, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 10, S. 299.

6) V. HENRI und LARGUIER DES BANCELS, Cpt. rend. Soc. de Biol. Bd. 55, S. 563, 787, 866; Jahresber. f. Tierchem. 1903, Bd. 33, S. 512—514.

7) W. M. BAYLISS, l. c.

8) T. BRAILSFORD ROBERTSON, Journ. of biol. Chem. 1912, Bd. 12, S. 23.

9) A. PALLADIN (Physiol. Inst. Tübingen), Pflügers Arch. 1910, Bd. 134, S. 337. — W. WALDSCHMIDT, Ebenda 1911, Bd. 143, S. 189.

10) R. WILLSTÄTTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 142, S. 245, vgl. auch Bd. 132, S. 181.

11) P. PALLADIN, l. c. S. 364.

ihrer Wirkung nicht besondere Hemmungen entgegenstellen und die Fermentmoleküle auch an ihr Opfer (wenn ich so sagen darf), das ist das Eiweiß, herankommen können, wie das alles GRÜTZNER zuerst für das Pepsin nachgewiesen hat.«

Toxizität des parenteral eingeführten Trypsins.

Ich möchte hier noch ein Problem von allgemeinem physiologischen Interesse berühren, nämlich die Giftigkeit, welche parenteral eingeführtes Trypsin oder Pankreasgewebe auf den Organismus ausübt. Trotz der in der vorigen Vorlesung erwähnten Widerstandsfähigkeit lebender Gewebe gegenüber verdauenden Fermenten unterliegt es keinem Zweifel, daß subkutane Trypsininjektionen ausgedehnte Nekrosen bewirken. Ein im Körper eines Hundes nekrotisch zerfallendes Pankreas wirkt schnell tödlich, und zwar gleichgültig, ob es sich um die körpereigene oder um eine fremde, unter aseptischen Kautelen transplantierte Drüse handelt. Sehr interessant ist nun aber die von ACHALME gefundene Tatsache, daß Tiere durch vorsichtige Vorbehandlung mit Trypsin gegen die Giftwirkung in weitem Maße immunisiert werden können. G. v. BERGMANN konnte Hunde derart immun machen, daß sie die Implantation eines ganzen fremden Pankreas vertrugen, ein Eingriff, der beim nicht vorbehandelten Tiere nach längstens 20 Stunden zum Tode führt[1]).

Es lag nun sicherlich nahe, daran zu denken, daß die toxische Wirkung parenteral beigebrachten Trypsins darauf beruhen könnte, daß dasselbe, ebenso wie es Eiweißkörper in vitro abzubauen vermag, etwa auch einen stürmischen hydrolytischen Zerfall der Gewebseiweißkörper im lebenden Körper hervorruft. Um dieses Problem auf experimentellem Wege zu prüfen, ist von meinem Kollegen CARL SCHWARZ gemeinsam mit mir[2]) die Wirkung intraperitonealer, unter aseptischen Kautelen ausgeführter Injektionen von Pankreasemulsionen studiert worden. Um jedoch eine akute Vergiftung unserer Versuchstiere hintanzuhalten, wurden dieselben zunächst einer Vorbehandlung mit steigenden Trypsindosen unterworfen und so befähigt, selbst größere Pankreasgaben zu vertragen. Durch mühevolle Stoffwechselversuche vermochten wir nun festzustellen, daß die intraperitoneale Injektion größerer Mengen von Trypsin oder Pankreassubstanz das Stickstoffgleichgewicht insoferne stört, als die Stickstoffausscheidung im Laufe von ein bis zwei Wochen Unregelmäßigkeiten (bestehend in einer Reihe abwechselnder Erhöhungen und Senkungen) aufweist. Die Gesamtbilanz der Stickstoffausscheidung erfährt jedoch keine Änderung, die etwa im Sinne eines erhöhten Eiweißzerfalles und eines gewaltsamen Abbaues der Gewebsproteide gedeutet werden könnte. Man ist also nicht etwa irgendwie berechtigt, die hochgradige Giftigkeit parenteral eingeführten Trypsins auf eine unmittelbare Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels zu beziehen. Nach FISCHLER reagieren mit Trypsin vorbehandelte Tiere schon auf relativ geringe Phosphor- oder Hydrazingaben mit sehr hochgradiger Leberverfettung[3]).

Wird einem Hunde das Duodenum oberhalb und unterhalb der Einmündung des Pankreasganges unterbunden und die Kontinuität des Darmrohres durch Gastro-

[1]) P. ACHALME, Ann. de l'Inst. Pasteur 1901, Vol. 15, p. 737. — G. v. BERGMANN, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 3, S. 400. — G. DOBERAUER, Beitr. z. klin. Chir. 1906, Bd. 48, S. 456. — N. GULECKE, Arch. f. klin. Chir. 1908, Bd. 85, S. 644. — G. v. BERGMANN und N. GULECKE, Münchener med. Wochenschr. 1910, Bd. 57, S. 1673. — D. KIRCHHEIM (Köln), Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1910, Bd. 27, S. 595.

[2]) O. v. FÜRTH und C. SCHWARZ, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20, S. 384.

[3]) FISCHLER und WOLF, 29. Kongr. f. innere Med. 1912, Bd. 19, S. IV.

enterostomie wieder hergestellt, so sterben die Tiere innerhalb weniger Tage unter Erbrechen, Durchfällen, Muskelzittern und Kollaps. Dagegen wird ein derartiger Eingriff lange Zeit vertragen, wenn der durch das Erbrechen bedingte Flüssigkeitsverlust durch subkutane Kochsalzinfusionen ausgeglichen wird[1].

Es wird angegeben, daß wenn sich der native, nicht proteolytisch wirksame Pankreassaft nach Durchschneidung des Ductus Wirsungianus in die Bauchhöhle ergießt, zwar Fettnekrosen entstehen, das Tier aber weiter nicht geschädigt erscheint. Wird der Saft aber durch Enterokinase aktiviert, so führt er schnell den Tod herbei[2]. Jedoch auch aktiver Pankreassaft soll bei intravenöser Zufuhr unschädlich sein[3], unter Umständen sogar auch bei subkutaner Zufuhr, vorausgesetzt, daß bei Bereitung desselben jede Fäulnis und Autolyse ausgeschlossen worden ist[4]. Die Trypsinvergiftung erinnert lebhaft an gewisse Erscheinungen bei Verbrennungen, Hämolyse und Anaphylaxie, hat aber gewiß nichts mit einer simplen Peptonvergiftung zu tun. Seltsam ist die Wahrnehmung, daß Tiere durch vorherige intraperitoneale Vorbehandlung mit Tusche gegen die intraperitoneale (nicht aber die subkutane) Beibringung des Giftes geschützt werden können[5].

Der Darmsaft

Wenn man Darmsaft[6] gewinnen will legt man entweder nach THIRY eine endständige Fistel eines isolierten Darmstückes an, indem man das andere Ende zunäht, oder man näht beide Enden des isolierten Darmstückes nach VELLA in die Bauchwand ein; oder man geht endlich so vor, daß man ein Stück aus dem Darmrohre ausschneidet, die Kontinuität des letzteren durch Naht wieder herstellt, das herausgeschnittene Stück des Darmrohres aber durch Vereinigung der beiden Schnittenden zu einem geschlossenen Ringe gestaltet.

In Bezug auf den Sekretionsmechanismus des Darmsaftes sind die Meinungen ebenso verschieden, wie hinsichtlich des Pankreas. Während französische Autoren dem »Sekretin« die Fähigkeit zuschreiben wollten, nicht nur die Absonderung des Pankreassaftes und der Galle, sondern auch diejenige des Darmsaftes zu beherrschen, ließ die russische Schule nervöse Faktoren, auch den mechanischen Reiz der Darmingesta, vor allem aber den Reiz der Darmschleimhaut durch das Pankreassekret gelten. Die tägliche Menge des Darmsaftes unterliegt großen Schwankungen; sie wird beim Hunde auf einige hundert Kubikzentimeter, beim Schafe auf mehrere Liter geschätzt; beim Pferde kann unter Umständen der Dünndarm schwappend mit Flüssigkeit gefüllt sein. Auch die Menge im menschlichen Darme kann unter pathologischen Bedingungen, so bei der Cholera asiatica und der Arsenvergiftung, eine beträchtliche sein. Durchschneidung der Darmnerven und Exstirpation des Ganglion coeliakum, ruft, wie schon CLAUDE BERNARD gewußt hat, eine Überfüllung der Darmgefäße und eine »paralytische« Darmsaftsekretion hervor. Die Reaktion des Darmsaftes gegenüber Lackmus ist bald alkalisch, bald aber auch deutlich sauer. Er enthält einen durch Essigsäure fällbaren

---

1) WHIPPLE, STONE and BERNHEIM (John Hopkins Med. School), Journ. of exper. Med. 1913, Vol. 17, p. 286, 307. — HARTWELL (Cornell Univ. New-York), ebenda Vol. 18, p. 139.

2) L. LATTES (Turin), Arch. di farmacol. 1912, Vol. 10, p. 37, 49.

3) A. SCHITTENHELM und W. WEICHHARDT, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 11, S. 84.

4) FR. MÜLLER und S. PINKUS, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 61, S. 337; Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 871.

5) H. PFEIFFER und F. STANDENATH, Zeitschr. f. exper. Med. 1923, Bd. 37, S. 184; auch klin. Wochenschr. 1922 und 1923. — L. KIRCHHEIM, Arch. f. exper. Path. 1913, Bd. 74, S. 374. — Weitere **Literatur:** OPPENHEIMER, Fermente, 5. Aufl. 1925, S. 902—906.

6) **Literatur über Darmsaft:** TH. BRUGSCH, Oppenheimers Handb. 2. Aufl. 1925, Bd. 4, S. 561ff.

Schleimstoff. Sein Reichtum an Karbonaten ist so groß, daß man bei Säurezusatz oft ein Aufschäumen bemerkt.

Erepsin. Nachdem wir uns mit dem Pepsin und dem Trypsin eingehend befaßt haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr einem dritten bei der Eiweißverdauung wesentlich beteiligten Fermente zu, dem Erepsin des Darmsaftes, dessen Entdeckung wir OTTO COHNHEIMS Scharfblicke verdanken.

Das Erepsin ist ein Enzym, das die Mehrzahl der nativen Eiweißkörper nicht angreift, dagegen Albumosen und Peptone bis zu kristallinischen Produkten zerlegt. »In bezug auf die Wirkung des Erepsins auf die einzelnen Zwischenstufen zwischen Eiweiß und Aminosäuren«, meint COHNHEIM, »ist zu sagen, daß Peptone im Kühneschen Sinne durch Erepsinlösungen außerordentlich schnell, in Minuten oder Stunden, ihrer Biuretreaktion beraubt werden, sehr viel schneller, als ich dies jemals auch durch aktive Pankreasextrakte beobachtet habe. Auf die verschiedenen Albumosen wirkt es sehr viel langsamer; es vergehen Wochen bis zum Verschwinden der Biuretreaktion, was ja freilich ein etwas trügerisches Zeichen ist. Diese Unterschiede seien gegenüber KUTSCHER, SEEMANN und WEINLAND betont, die Erepsin nur auf Albumin wirken ließen und infolge des langsamen Verschwindens der Biuretreaktion dem Erepsin keine wesentliche Bedeutung für die Verdauung zuschreiben wollten.« Die Wirksamkeit des Erepsins beschränkt sich jedoch auf einfachere Eiweißderivate. Polypeptide werden (wie aus den Untersuchungen ABDERHALDENS und seiner Mitarbeiter, sowie denjenigen H. EULERS hervorgeht) gespalten. So kommt es denn, daß die Produkte, die durch die Wirkung des Pepsins und Trypsins aus den Nahrungsproteiden entstanden sind, außerordentlich schnell dem Erepsin zum Opfer fallen und bis zu ihren letzten kristallinischen Spaltungsprodukten zerlegt werden [1]).

O. COHNHEIMS schöne Entdeckung ist anfänglich von manchen Seiten angezweifelt, später aber so vielfach bestätigt worden [2]), daß an der Richtigkeit derselben logischerweise nicht gezweifelt werden kann. Auch wenn gar kein Pankreassekret in den Darm gelangen kann (in einer Thiryfistel [3]) oder nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge) [4]) findet sich meist reichlich Erepsin im Darme und seinem Zusammenwirken mit dem Pepsin ist es dann zu verdanken, wenn die Eiweißspaltung im Darme nicht darniederliegt [5]).

Dennoch aber scheint das Erepsin kein richtiges Darmsekret, vielmehr ein Produkt des Pankreas zu sein. Schon vor Jahren haben EMBDEN und KNOOP [6]) in der Darmwand eines Hundes, dem vorher die Pankreas-

---

[1]) **Literatur über Erepsin:** O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 583—585. Physiol. d. Verd. und Ernährung, Berlin und Wien 1908, S. 217. — F. SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 555. — TH. BRUGSCH, ebenda 2. Aufl. 1925, Bd. 4, S. 568—570. — C. OPPENHEIMER, Fermente, 5, Aufl. 1925. S. 872—876.

[2]) KUTSCHER und SEEMANN, S. S. SALASKIN, A. FALLOISE, J. H. HAMBURGER und E. HEKMA, L. TOBLER, M. NAGAJAMA, LAMBERT, C. FOÀ, L. WEEKERS, E. RAUBITCHEK, L. LANGSTEIN und SOLDIN, G. AMAMTEA u. a.

[3]) L. WEEKERS, Arch. intern. de Physiol. Bd. 2, S. 49.

[4]) TH. BRUGSCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 6, S. 326. — K. GLÄSSNER und A. STAUBER (Labor. E. Freund), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 204. — E. ZUNZ und L. MAYER, Bull. Acad. de méd. de Belgique Vol. 19, p. 509; Jahresber. f. Tierchem. 1905, Bd. 35, S. 491.

[5]) **Literatur;** O. PRYM, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 106—107.

[6]) G. EMBDEN und H. KNOOP, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 3, S. 129.

gänge unterbunden worden waren, die ereptische Peptonspaltung vermißt. Auch haben GLÄSSNER und ALICE STAUBER[1]), bei Kaninchen nach Verödung des Pankreas kein Darmerepsin mehr gefunden. Heute wissen wir aus den Untersuchungen des Willstätterschen Laboratoriums[2]), daß es auch ein Pankreaserepsin gibt und daß für eine Verschiedenheit desselben vom Darmerepsin gar keine Anhaltspunkte vorliegen. Es scheint vielmehr, daß sich die primäre Bildung auch des Darmerepsins in der Bauchspeicheldrüse vollzieht und daß erst eine sekundäre Anhäufung sowohl von Erepsin als auch von Enterokinase in den Zellen der Darmschleimhaut erfolgt. »Erepsin und Enterokinase könnten sich also in der Darmschleimhaut angehäuft finden und diese dann wiederum als Sekretionsprodukte verlassen, wenngleich sie ihre eigentliche Entstehung der Pankreasdrüse verdanken.«

Die physiologische Bedeutung des Erepsins scheint eine sehr große zu sein[3]).

Nebenbei bemerkt ist die Darstellung wirksamer Erepsinlösungen ein mühseliges und undankbares Geschäft. Es kommt meist darauf hinaus, daß frische Darmschleimhaut abgeschabt, etwa mit Quarzsand verrieben uud mit Glyzerin oder auch wohl mit Wasser oder Salzlösungen unter Zusatz von Antisepticis extrahiert wird.

Beobachtungen mit Hilfe der Van-Slyke-Methode haben dargetan, daß z. B. 100stündige Pepsinverdauung nur etwa 20% des Gesamtstickstoffes (andere Beobachter sind bis 35—45% gelangt) in Form von Aminogruppen freizulegen vermochte; nachfolgende Trypsinverdauung brachte den Wert auf 70%; Trypsin allein nur auf etwa 50%. — Gesellte sich aber dann noch das Erepsin als Bundesgenosse hinzu, so konnte man bis 85—90% gelangen. Jedoch auch die Kombination Pepsin + Erepsin (unter Ausschaltung des Trypsin) ergab Rekordleistungen bis 85%.

Untersuchungen von Willstätter und Waldschmidt-Leitz.

WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ (l. c.) unterscheiden bei der Eiweißverdauung im Darme drei einheitliche Proteasen: nichtaktiviertes Trypsin, durch Enterokinase aktiviertes Trypsin und Erepsin. Das System Trypsin-Enterokinase ließ sich durch Adsorption mit Tonerde in seine Komponenten wieder zerlegen; es handelt sich also um eine dissoziable Verbindung des Enzyms mit seinem Aktivator. Das System Trypsin-Erepsin, wie es sich in Pankreasauszügen findet, kann durch Einwirkung von Aluminiumhydroxyd auf das angesäuerte Enzymgemisch getrennt werden. Das ganze Erepsin wird so der Lösung entzogen; in den Mutterlaugen bleibt erepsinfreies Trypsin zurück. Das Erepsin gewinnt man dann aus den Tonerdeadsorbaten frei von Trypsin durch Elution mit verdünntem Alkali. Alle Dipeptide werden von Erepsin hydrolysiert, keines von Trypsin. Die Wirkung des Erepsins ist auf einfache Peptide beschränkt; es vermag weder Proteine, noch Protamine, noch Histone, noch Peptone zu zerlegen. Alle diese Produkte werden aber durch aktiviertes Trypsin zerlegt[4]). »Wie die spezielle Analyse

[1]) C. GLÄSSNER und A. STAUBER, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 204.

[2]) E. WALDSCHMIDT-LEITZ mit ANNA HARTENECK und A. SCHÄFFNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 149, S. 221 und 1926, Bd. 151, S. 31.

[3]) Le suc pancréatique joue un rôle au moins aussi important par son érepsine que par son trypsine. Si la digestion gastrique est faible, le rôle de trypsine est prédominant; il devient très-médiocre, si la dégradation dans l'estomac a été intense. On doit cesser de considérer la digestion des matières protéiques comme la conséquence unique de la présence de trypsine. L'érepsine joue toujours un rôle important, parfois même prépondérant.«
TERROINE et PRZYLECKI, Arch. intern. de Physiol. 1923, V. 20, p. 466.

[4]) Bei der fraktionierten Hydrolyse des Clupeins aus Heringsmilch, sowie des Thymushistons ergab sich z. B. das Leistungsverhältnis inaktiviertes Trypsin: Trypsin-Enterokinase: Erepsin wie 1 : 3 : 1.

Umfang der Eiweißspaltung im Darme.

der Spaltungsprodukte am Beispiele des Clupeins ergeben hat, besteht die Wirkung des nichtaktivierten Trypsins ausschließlich in der Freilegung von Peptiden, also in der Zerlegung des Moleküls in größere Bruchstücke, sowie auch die Wirkung des Pepsins auf genuine Proteine beschrieben wird. Sie ist scharf unterschieden von der Wirkungsweise der beiden anderen Proteasen Trypsin-Kinase und Erepsin, die überwiegend in der Bildung freier Aminosäuren zum Ausdruck kommt[1]).

Es leitet uns dies zu der wichtigen Frage hinüber, in welchem Umfange sich denn eigentlich die Eiweißspaltung im Darme vollzieht.

Sie sehen also, daß die Natur für die Möglichkeit einer Aufspaltung der eiweißartigen Nahrungsbestandteile bis zu ihren letzten Bruchstücken ausreichend gesorgt hat. Wir können nun aber auch gleich einen Schritt weitergehen und uns die Frage vorlegen, ob diese Möglichkeit bei dem normalen Verdauungsvorgange denn wirklich in größerem Umfange verwirklicht erscheint[2]).

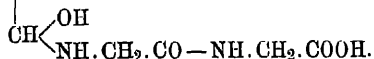
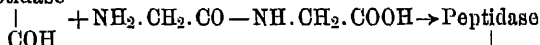
Ich erwähne zunächst den klassischen Versuch von CARL LUDWIG und SALVIOLI, welche Peptonlösung aus dem Lumen einer (künstlich durchbluteten) Dünndarmschlinge verschwinden sahen, ohne daß es gelungen wäre, Pepton im durchgeleiteten Blute nachzuweisen. Dann vermochte mein Lehrer FRANZ HOFMEISTER im Jahre 1881 den Nachweis zu erbringen, daß Pepton in Berührung mit der Magenschleimhaut auch unabhängig vom Lebensvorgange verschwindet und NEUMEISTER führte den analogen Nachweis für die Darmschleimhaut. Die Deutung dieser grundlegenden und mehrfach bestätigten Beobachtungen im Sinne eines Resorptionsvorganges hat später eine Verschiebung erfahren, insofern man (insbesondere dank der Arbeiten von KUTSCHER und SEEMANN, COHNHEIM, CATHCART und LEATHES[3]) erkannt hat, daß, wenn Albumosen und Peptone

---

[1]) Nach P. A. LEVENE (Journ. of biol. Chem. 1926, V. 70, p. 252) ist die Hydrolyse von Dipeptiden durch Eiweiß abhängig von den Dissoziationskonstanten (bei saurer und alkalischer Reaktion) jener Gruppen, welche bei der betreffenden Peptidbindung beteiligt sind. — Nach H. v. EULER und JOSEPHSON (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 157, S. 122 und Bd. 162, S. 85) wird Glyzylglyzin von Erepsin gespalten, nicht aber das Glyzinanhydrid und ebensowenig die Curtiussche Biuretbase

$$NH_2.CH_2.CO—NH.CH_2.CO—NH.CH_2.CO—NH.CH_2.COO.C_2H_5.$$

Wahrscheinlich ist das Vorhandensein einer freien NH_2-Gruppe notwendig. Es ist die Hypothese aufgestellt worden, daß die Affinitätgruppe des Enzyms Aldehydcharakter trage und mit der freien endständigen NH_2-Gruppe reagiere: z. B.

Peptidase
|
COH + $NH_2.CH_2.CO—NH.CH_2.COOH$ → Peptidase
|
$CH\langle^{OH}_{NH.CH_2.CO—NH.CH_2.COOH.}$

[2]) **Literatur über die Grenzen der Eiweißspaltung im Darme:** J. MUNK, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 310—317. — O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 629. — H. LÜTHJE, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 7, S. 800—804. — O. PRYM, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 102. — W. BIEDERMANN, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2 II, S. 1448—1449. — E. ZUNZ (Brüssel), Methoden zur Unters. d. Verdauungsprod. Abderhaldens Arbeitsmethode 1. Aufl. 1912, Bd. 6, S. 458—518. — A. SCHEUNERT, Vergl. Biochem. d. Darmverdauung, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 5, S. 164—169.

[3]) F. KUTSCHER und J. SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 34, S. 528; 1902, Bd. 35, S. 432; 1907, Bd. 49, S. 298. — O. COHNHEIM, Ebenda 1901, Bd. 33, S. 451; 1902, Bd. 36, S. 13; 1906, Bd. 49, S. 64; 1907, Bd. 51, S. 415. — E. P. CATHCART, und J. B. LEATHES, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33, S. 462.

extra corpus im Kontakte mit der Darmschleimhaut verschwinden, dies nicht auf einen Resorptionsvorgang, sondern auf eine Spaltung derselben zu einfacheren Eiweißderivaten zu beziehen ist.

Andererseits lassen die Untersuchungen der genannten Autoren, vor allem aber zahlreiche von ABDERHALDEN, LONDON und ihren Mitarbeitern ausgeführte Untersuchungen gar keinen Zweifel darüber zu, daß sich im Darminhalte stets beträchtliche Mengen von Aminosäuren finden, wenngleich eine vollkommene Aufspaltung nicht nachweisbar ist, vielmehr stets beträchtliche Mengen polypeptidartiger Bestandteile zurückbleiben. Der Darminhalt verhält sich in dieser Hinsicht ganz anders als der Mageninhalt, der in der Regel entweder gar keine Aminosäuren oder doch nur Spuren davon enthält. (Dort, wo sich solche vorfinden, z. B. in den Vormägen der Wiederkäuer, muß man an eine Beteiligung der in der Nahrung selbst enthaltenen Fermente denken, wie denn auch aus Arbeiten aus dem Ellenbergerschen Institute hervorgeht, daß autolytische Fermente unter Umständen dem tierischen Darme einen Teil seiner Verdauungsarbeit abnehmen und substituierend für die Körperenzyme eintreten können.)

Die neueren Fortschritte der Eiweißchemie, insbesondere die Estermethode EMIL FISCHERS, die Formoltitration der Aminosäuren usw. sind auch dieser Forschungsrichtung zustatten gekommen. Die Estermethode kann zur Entscheidung der Frage des Gehaltes des Darminhaltes an freien Aminosäuren jedoch nur mit äußerster Vorsicht (Eiskühlung bei der Veresterung u. dgl.) zur Anwendung gelangen, da Aminosäuren auch bei dem Veresterungsvorgange aus Eiweißkörpern abgespalten werden können[1]. — Charakteristisch ist der Abfall von p_H (also die Zunahme der Azidität) bei der tryptischen Verdauung. Infolge des Auftretens freier Aminosäuren sinkt der Wert erst schnell, dann langsam; doch tritt angeblich lange vor der Beendigung der Verdauung ein Stillstand ein[2].

Nach LONDON[3] ergibt die Untersuchung des Verdauungsgemisches im Darme, daß die Abspaltung der Aminosäuren bereits im Duodenum beginnt. Frühzeitig wird Tyrosin abgespalten (vgl. Vorl. 6, Seite 69). Auch Alanin, Leuzin, Valin fanden sich im freien Zustande im Darminhalte, nicht aber Glykokoll, Prolin und Phenylalanin, nämlich die Bestandteile des »Antikomplexes« der alten Autoren. Im allgemeinen wird der Eiweißchymus, je tiefere Teile des Darmtraktes er erreicht, an Resten unverdauter Stoffe ärmer, dagegen an Verdauungsprodukten die zur Resorption reif sind, reicher. Unter normalen Verhältnissen erreichen von den Eiweißstoffen der gewöhnlichen Nahrungsmittel nur verhältnismäßig geringe Reste in unverdautem Zustande das Ileum. Derjenige Teil des Nahrungseiweißes, welcher vom Magensafte ungenügend verdaut worden ist, wird vom Pankreassafte im Jejunum nachverdaut[4]. Wie zu erwarten war, wiesen die Eiweißabbauprodukte bei pankreassaftlosen Hunden stets einen geringeren Spaltungsgrad auf, als in der Norm.

E. ABDERHALDEN[5] hat 30 Rinderdärme in Abschnitten von zwei Metern abgebunden und den vereinigten Inhalt gleicher Abschnitte nach Auskochen untersucht. Im unteren Abschnitte des Ileums waren die Reaktionen auf Tyrosin, Tryptophan und Zystin nunmehr sehr schwach. Durch Quecksilbersulfatfällung konnte ein aus

[1] P. O. PRIBRAM (Wien), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 472, Bd. 72, S. 504.

[2] L. HÉDON, Journ. de Physiol. 1924, Vol. 21, p. 295.

[3] E. S. LONDON, Physiol. und pathol. Chymologie, Leipzig 1913, S. 81, 199, 242; — Exper. Physiol. und Pathol. d. Verdauung, Urban und Schwarzenberg 1925, vgl. auch diesbez. O. v. FÜRTH, Probleme II 1913, S. 70/71.

[4] Untersuchungen aus dem Laboratorium von MANGOLD (K. KRÜGER, Landwirtsch. Jahrb. 1925) haben ergeben, daß beispielsweise Verdauungsfermente des Huhnes auch in resistente Pflanzenzellen einzudringen und sie zu verdauen vermögen.

[5] E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 114.

Tryptophan und Leuzin bestehendes Dipeptid sowie ein außerdem Glutaminsäure enthaltendes Tripeptid isoliert werden.

Kotbildung bei Eiweiß-nahrung.

Schließlich noch einige Worte über die Kotbildung bei eiweißhaltiger Nahrung[1]).

Die Kotbildung bei ausschließlicher Fleischnahrung ist von M. Rubner, Friedr. Müller, Fritz Kermauner u. a. eingehend studiert worden. Wie vollständig Eiweiß zur Resorption gelangt, geht z. B. aus dem Umstande hervor; daß bei einem Hundeversuche der Kot nach Fütterung von einem halben Kilo Fleisch nur um 2 g reichlicher war als der Hungerkot, der nur aus den Resten der Verdauungssäfte besteht. Der Aschengehalt des Fleischkotes kann mehr als ein Viertel der Trockensubstanz betragen. Auch der Ätherextrakt ist beträchtlich (bei Hunde wurde im Hungerkote 47%, im Fleischkote 25% davon gefunden). Milch wird sehr vollständig ausgenutzt. Bei ausschließlicher Milchnahrung beim Erwachsenen hat der Stickstoffverlust im Kote 5—13% betragen; beim gesunden Säuglinge wurde er von Rubner mit nur etwa 6% bewertet. — Vereinzelte Muskel- und Bindegewebsfasern werden in menschlichen Fäzes zwar angetroffen; doch stimmen alle Untersucher darin überein, daß gelöste Proteinsubstanzen sowie Albumosen beim Erwachsenen nur unter pathologischen Bedingungen (z. B. beim Typhus und bei der Cholera) in die Fäzes übertreten; selbst reichliche Eiweißzufuhr mit der Nahrung bewirkt keinen Eiweißübertritt in die Fäzes. Wohl aber begegnete man Eiweißkörpern der Milch und deren nahen Derivaten in den Fäzes auch gesunder, mit Kuhmilch genährter Säuglinge. Aus wässerigen Fäzesextrakten kann durch Essigsäure ein Nukleoproteid sowie Muzin ausgefällt werden. Aminosäuren (wie Leuzin und Tyrosin) werden in normalen Fäzes vermißt, finden sich aber bei Durchfällen, bei der Cholera usw. Tryptophan ist nicht gefunden worden, wohl aber findet sich regelmäßig das durch Darmfäulnis daraus entstehende Indol, neben Skatol, Phenol, Kresol und allerhand aromatischen Oxysäuren; ferner Milchsäure und Bernsteinsäure. Ich werde später (Vorl. 50) auf diese Dinge noch ausführlich zurückkommen.

Nach Carl Schwarz findet im Blinddarm von Pflanzenfressern eine Speicherung von verdaulichem Infusorieneiweiß statt, welche auf Kosten löslicher Stickstoffverbindungen erfolgt. Dieses Infusorieneiweiß wird im Dickdarme abgebaut und gelangt zum großen Teile zur Resorption[2]) (vgl. die nächste Vorl.).

---

[1]) **Literatur über Chemie der Fäzes:** H. Lorisch, Methoden zur Unters. d. menschl. Fäzes, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. 4, Teil 6, S. 33—386. — M. Schreuer (Berlin). Kotbildung, Zusammensetzung und Chemie der Fäzes, Oppenheimers Handb. 1923, Bd. 5, S. 349—355 und 363—368.

[2]) C. Schwarz, Pflügers Arch. 1926, Bd. 213, S. 556, 563, 671.

XLIV. Vorlesung.

Die Eiweißsynthese im Organismus — Urämie.

Man wird, wie wir in der vorigen Vorlesung gehört haben, die Möglichkeit einer Aufspaltung der Proteine im Darme bis zu ihren letzten Bruchstücken in keiner Weise bestreiten können. Eine andere Frage aber ist es, ob die Resorption normalerweise wirklich erst nach einer so weitgehenden Spaltung vor sich geht. Wir werden uns hier vor allem drei Möglichkeiten vor Augen halten müssen: Es könnte erstens geschehen, daß immerhin ein erheblicher Teil der Eiweißspaltungsprodukte im Sinne der älteren Anschauungen bereits im Stadium der »Albumosen« und »Peptone« zur Resorption gelangt. Falls dies aber nicht der Fall ist und die Spaltung bis zu kristallinischen Produkten weitergeht, so ergeben sich wiederum zwei Möglichkeiten: entweder die letzteren werden als solche resorbiert oder aber sie erfahren, bevor sie in das Blut gelangen, eine synthetische Umwandlung zu hochmolekularen Eiweißderivaten in der Darmwand.

Übergang genuiner Eiweißkörper und hochmolekularer Eiweißspaltungsprodukte in das Blut.

Fassen wir nun zunächst die erstgenannte Möglichkeit ins Auge, so müssen wir zugeben, daß unter Umständen hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, ja sogar genuine Eiweißkörper aus dem Darm in das Blut übergehen können[1]). Der Nachweis von Präzipitinen und die anaphylaktische Methode[2]) gewähren mit einer Präzision, von der man sich früher nichts hätte träumen lassen, die Möglichkeit, minimalste Mengen artfremder Eiweißkörper im Blute nachzuweisen. Wir wissen jetzt, daß unter Umständen ein solcher Nachweis vom Darme her aufgenommener eiweißartiger Substanzen wirklich möglich ist; So nach Überschwemmung des Darmes mit rohen Eiern, roher Milch oder Blutserum. Man hat nach Verfütterung von rohem Pferdefleische im menschlichen Blute das heterogene Protein nachzuweisen vermocht. Vielleicht beruhen manche Fälle von Urticaria auf der Resorption von ungespaltenem Eiweiß. Die normale Schutzwirkung des Darmepithels gegen körperfremdes Eiweiß ist anscheinend beim Neugeborenen noch nicht voll ausgebildet und kann auch durch pathologische Prozesse[3]) schwer geschädigt werden. Auch beim Versuche in vitro ließ sich zeigen, daß artfremdes Serum, Toxine, Hämolysine, Fermente und Antifermente verschiedener Art durch den enteritischen Darm viel rascher hindurchdiffundieren als durch die gesunde Darmwand; es

---

[1]) **Literatur über die Resorption genuiner Eiweißkörper und hochmolekularer Eiweißderivate aus dem Darme:** O. Cohnheim, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 624. — H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 7, S. 830—835. — C. Oppenheimer und L. Pincussohn, Handb. d. Biochem. 1911, Bd. 4 I, S. 705. — P. Nolf, Journ. de Physiol., Nov. 1907.

[2]) F. Micheli (Turin), Giorn. Accad. Med. Torino 1910, Bd. 73, S. 205.

[3]) Ganghofner und J. Langer (Prag), Münchener med. Wochenschr. 1904, Bd. 51, S. 1497.

hängt dies vielleicht mit einer Änderung des Quellungsgrades zusammen[1]). Gesellt sich zu der vermehrten Durchlässigkeit der Darmwand dann auch noch eine Undichtigkeit des Nierenfilters, so wird man auf einen Übergang des körperfremden Proteins in den Harn rechnen können[2]); doch erfordert ein solcher nicht einmal eine besondere Undichtigkeit der Niere, insoferne man, wie längst bekannt, unter Umständen subkutan injizierte Albumosen, Eiweiß u. dgl. direkt in den Harn übergehen sieht[3]). Es liegt auf der Hand, daß diese Dinge nicht nur physiologisch interessant, sondern auch praktisch-medizinisch sehr wichtig sind. So soll eine wiederholte rektale Zufuhr von Hühnereiweiß unter Umständen bei Tieren einen Marasmus mit tödlichem Ausgange infolge von Anaphylaxie hervorrufen[4]). Auch die bekannten Versuche BEHRINGS, dem kindlichen Organismus Antikörper verschiedener Art mit der Milch beizubringen, stehen mit unserer Frage in engstem Zusammenhange[5]).

BORCHHARDT ist es gelungen, zwei durch ihre charakteristischen chemischen Eigenschaften schon in minimalen Mengen kenntliche Eiweißkörper, das Hemielastin und das BENCE-JONESsche Proteid nach Verfütterung derselben im Blute wiederzufinden[6]). Dagegen hat ABDERHALDEN auch nach Darreichung großer Mengen von Elastin dasselbe im Blute, in den Organen sowie im Harn vermißt[7]).

Den positiven Befunden zahlreicher Autoren[8]) über das Vorkommen von Albumosen im Blute verdauender Tiere stehen eine Reihe anderer Angaben gegenüber, bei denen hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte im Blute auch auf der Höhe der Verdauung völlig vermißt worden sind[9]). Eine diesen Gegenstand betreffende Polemik zwischen E. ABDERHALDEN und E. FREUND bringt die sich hier ergebenden Schwierigkeiten, sowohl was die Methodik, als was die Deutung der experimentellen Befunde betrifft, klar zum Ausdrucke[10]). Es ist außerordentlich schwierig, die große Eiweißmasse des Blutes vollständig zu koagulieren, und kleine, der Gerinnung entgangene Eiweißreste können sehr wohl für »Albumosen« gehalten werden. Dazu gesellt sich, wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, die Möglichkeit, daß unkoagulable Proteide u. dgl. im Blute

---

1) E. MAYERHOFER und E. PRIBRAM (Inst. R. PALTAUF, Wien), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 7, S. 247; Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 24, S. 453. — M. LOEPER und CH. ESMONET, C. R. Soc. de Biol. 1908, Bd. 64, S 445.

2) R. HECKE (Labor. M. GRUBER, MÜNCHEN), Münchener med. Wochenschr. 1909, Bd. 56, S. 1875.

3) H. DE WAELE und A. J. J. VANDEVELDE (Gent), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 30, S. 227.

4) L. PETIT und J. MINET, C. R. Soc. de Biol. 1908, Bd. 64, S. 22.

5) Eine eingehende Erörterung dieser Dinge können Sie in einer im Labor. MAX GRUBERS ausgeführten Arbeit finden: A. UFFENHEIMER, Arch. f. Hygiene 1905, Bd. 55, S. 140.

6) L. BORCHHARDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 506; 1908, Bd. 57; S. 305. — L. BORCHHARDT und H. LIPPMANN (Med. Klinik Königsberg), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 6.

7) E. ABDERHALDEN und RÜEHL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 301.

8) G. EMBDEN und F. KNOOP, Hofmeisters Beitr. 1903. Bd. 3, S. 120. — L. LANGSTEIN, Ebenda 1903, Bd. 3, S. 373. — G. v. BERGMANN und L. LANGSTEIN, Ebenda 1905, Bd. 6, S. 27. — F. KRAUS (Labor. E. FREUND), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 3, S. 52. — E. FREUND, Ebenda 1907, Bd. 4, S. 3. — O. SCHUMM, Ebenda 1904, Bd. 4, S. 453. — ERBEN, Zeitschr. f. Heilk. (Inn. Med.) 1903, Bd. 24, S. 70.

9) R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol. 1888, Bd. 24, S. 272. — E. ABDERHALDEN und C. OPPENHEIMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 155. — E. ABDERHALDEN, FUNK und LONDON, Ebenda 1907, Bd. 51, S. 269. — O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 626. — P. MORAWITZ und R. DITSCHY, Arch. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 54, S. 88. — S. B. SHRYVER (Univers. College, London), Biochem. Journ. 1906, Bd. 1, S. 123.

10) E. ABDERHALDEN, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 8, S. 368. — E. FREUND, Ebenda 1908, Bd. 7, S. 361; 1908, Bd. 9, S. 463; 1908, Bd. 11, S. 541.

vorgebildet sind. Beachten Sie weiterhin, daß überall im Organismus autolytische Fermente vorkommen und daß kleine Mengen albumoseartiger Produkte, wenn sie im Blute nachweisbar sind, ganz ebensogut der Selbstverdauung von Bluteiweißkörpern, wie vom Darme her resorbierten Verdauungsprodukten entstammen können. Und schließlich ist sehr mit Recht hervorgehoben worden, daß auch der sichere Nachweis kleiner Mengen von Verdauungsalbumosen nicht im Widerspruche zu der Annahme steht, daß die Hauptmenge der Verdauungsprodukte erst nach vollständiger Aufspaltung zur Resorption gelangt.

Resorption jodierter Eiweißkörper.

Ich habe meinerseits den Versuch gemacht, einen Beitrag zur Klärung der Frage durch das Studium der Resorption jodierter Eiweißkörper zu liefern[1]. Dabei wurde nicht die Isolierung irgendwelcher jodhaltiger Stoffwechselprodukte angestrebt, vielmehr nur die »Jodverteilung« ermittelt. Es wurde also festgestellt, ein wie großer Bruchteil des nach Verfütterung von Jodeiweiß im Darminhalte, in der Darmwand, im Blute und im Harne in einem gegebenen Momente enthaltenen Jods sich in Form nicht koagulabler, durch Phosphorwolframsäure fällbarer, organischer Substanzen (Fraktion der Albumosen und Peptone), in Form nicht koagulabler, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbarer organischer Substanzen (Fraktion der Aminosäuren), und wie viel sich endlich in anorganischer Form vorfindet. Wir gelangten zu dem Resultate, daß der geprüfte Jodeiweißkörper (das Jodalbazid) bei der Resorption im Katzendarme zum mindesten seiner Hauptmenge nach eine so tiefgreifende Spaltung erfährt, daß das Jod in der Darmwand und im Blute nicht etwa in Form jodierter Albumosen oder Peptone, vielmehr in anorganischer Form als Jodalkali auftritt.

Reststickstoff.

Man sollte nun eigentlich meinen, daß, falls die bei der tiefgehenden Eiweißspaltung auftretenden Aminosäuren wirklich als solche zur Resorption gelangen, es unschwer gelingen sollte, bei einem im Zustande der Verdauungstätigkeit befindlichen Tiere eine erhebliche Zunahme des in Form inkoagulabler Verbindungen im Blute enthaltenen Reststickstoffes[2]) nachzuweisen. Doch ist ein solcher Nachweis zweifellos sehr schwierig. Wie G. v. Bergmann und Langstein[3]) ausgerechnet haben, würden unter der Voraussetzung, daß die Assimilation in den Organen mit der Resorption vollkommen gleichen Schritt hält, nur wenige hundertstel Prozente Aminosäuren im Pfortaderblute ausreichen, um den gesamten für den Eiweißstoffwechsel nötigen Stickstofftransport aus dem Darme in das Blut zu bewältigen; O. Cohnheim ist sogar der Meinung, daß aus den Beobachtungen über die Schnelligkeit der Fleischverdauung, zusammengehalten mit der Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes, hervorgeht, daß selbst bei schnellster Aufsaugung und wenn keine anderen Organe eingreifen, nicht mehr als 0,03 g Eiweiß oder Eiweißspaltungsprodukte im Liter Blut enthalten sein können[4]). Bei einer unter der Leitung Hofmeisters ausgeführten Untersuchung[5]) wurde der Reststickstoff des Blutes in drei Fraktionen zerlegt: Harnstoff, die durch Tannin fällbaren »Albumosen« und die durch Tannin nicht fällbaren Aminosäuren. Es ergab sich nun, daß sowohl im Blute hungernder, als auch in dem verdauender Hunde der Hauptanteil, nämlich etwa dreiviertel des Reststickstoffes, vom Harnstoffe gebildet wird. Von den beiden anderen Fraktionen zeigte die-

---

[1]) O. v. Fürth und M. Friedmann (Wien), Arch. f. exper. Pathol. (Schmiedeberg-Festschrift), 1908, S. 214.

[2]) **Literatur über die unkoagulablen N-haltigen Körper des Blutserums:** P. Morawitz, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 4, S. 96—109. — E. Schmitz, Abderhaldens Arbeitsmeth. IV, Teil 4, S. 711—734.

[3]) l. c.

[4]) O. Cohnheim, Physiol. d. Verd. u. Ernähr., 1908, S. 227.

[5]) H. Hohlweg und H. Meyer (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr., 1908, Bd. 11, S. 381.

jenige der Aminosäuren während der Verdauung immerhin eine regelmäßige Erhöhung. Die Albumosenfraktion ist aber in neuerer Zeit für die Norm recht zweifelhaft geworden. ABDERHALDEN hat bei seinen Dialysierversuchen höhere Eiweißabbauprodukte im Blute vermißt. Unter pathologischen Bedingungen allerdings können sie, wie es scheint, vorkommen.

Der Reststickstoff (um dessen Studium sich insbesondere BANG, FOLIN und FEIGL verdient gemacht haben) beträgt in der Norm etwa als Mittel 25 mg auf 100 ccm Blut. Beim Menschen entfällt die Hälfte des Reststickstoffes, der sich auf Plasma und Blutkörperchen verteilt, auf den Harnstoff (12—14 mg). Von Ammoniak-N finden sich beim Menschen nur etwa 0,3 mg in 100 ccm Blut, von Kreatin- und Kreatinin-N 1—2 mg. Auch von Purinkörpern-N sind einige Milligramm vorhanden. Am reichlichsten ist aber neben dem Harnstoffe der Aminosäuren-N vertreten (5—10 mg), daneben wohl auch noch ein wenig Stickstoff in Form von Hippursäure und Oxyproteinsäuren. HOHLWEG gibt höhere Grenzen für die Norm an (40—60 mg auf 100 ccm Serum).

Aminosäuren im Blute.

Der Nachweis der Aminosäuren im enteiweißten Blute kann mit Hilfe von Triketohydrindenhydrat nach ABDERHALDEN erfolgen. Dieses Farbenreagens zeigt Aminogruppen an, die sich in α-Stellung zu einer Karboxylgruppe befinden. Der Genannte hat 100 Liter normalen Serums teils auskoaguliert, teils dialysiert und er vermochte darin die meisten Aminosäuren der Proteine wirklich nachzuweisen. Bei Urämie sowie bei akuter gelber Leberatrophie können sich[1]) größere Mengen von Aminosäuren im Blute anhäufen. — Der verdienstvolle (an der Harvard-Universität in Boston tätige) schwedische Biochemiker O. FOLIN[2]) hat neuerdings eine kolorimetrische Methode ausgearbeitet, um Aminosäuren im Blute zu bestimmen. Nach Enteiweißung des Blutes mit Wolframsäure werden die Aminosäuren mit Naphthochinonsulfosäure kondensiert, wobei intensiv rot gefärbte Substanzen auftreten. Außer Aminosäuren und Ammoniak reagieren keine Blutbestandteile mit dem Reagens. D. VAN SLYKE hat den Stickstoff der Aminosäuren nach seinem sinnreichen Verfahren (s. o. Vorl. 4) auf weitere Fraktionen verteilt. Von anderer Seite her[3]) ist als »Doppelstickstoff« (der angeblich ein Diagnostikum für endogenen Eiweißzerfall, insbesondere für okkulte eitrige Prozesse sein soll) die Differenz bezeichnet worden, welche sich bei Fällung der Serumproteine mit Phosphorwolframsäure und Trichloressigsäure ergibt.

Enteiweißung des Blutes.

Bei allen diesen Dingen kommt es natürlich in erster Linie auf die gründliche Enteiweißung[4]) des Blutes an. Für eine solche sind unzählige Prozeduren angegeben worden: Man kann z. B. durch einfache Hitzekoagulation enteiweißen[5]), wenn man das Blut portionenweise in siedendes Wasser eingießt und unter lebhaftem Rühren 1 prozentige Essigsäure zusetzt. Bei einem bestimmten Punkte wird die vorher trübe Flüssigkeit mit einem Male ganz klar und das Filtrat wasserhell und frei von die Biuretreaktion gebenden Körpern. Man kann mit kolloidalem Eisenhydroxyd, mit Wolframsäure[6]) und Phosphorwolframsäure[7]), mit Zinksulfat[8]) und Uranylazetat[9]) mit Sulfosalizylsäure[10]), durch Ultrafiltration[11]),

---

[1]) nach C. NEUBERG und RICHTER.
[2]) O. FOLIN, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 51, p. 377.
[3]) A. HAHN (Berlin), Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 21.
[4]) **Literatur über Enteiweißung des Blutes:** P. RONA und E. STRAUSS, Abderhaldens Arbeitsmeth. I., Teil 8, 1922, S. 715—730.
[5]) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 478.
[6]) FOLIN l. c.
[7]) A. HAHN, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 428.
[8]) E. BECHER, Zeitschr. f. exper. Path. 1921, Bd. 22, S. 276.
[9]) FISCHER (Nürnberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 102.
[10]) H. SCHUR und F. URBAN, Wiener klin. Wochenschr. 1918, S. 892.
[11]) M. RICHTER-QUITTNER, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 124.

und mit vielen anderen Mitteln enteiweißen. Den hierbei zutage tretenden Differenzen entspringen die kaum entwirrbaren Widersprüche in den Angaben über Reststickstoff, Blutzucker und ähnliche Dinge.

Zur Bestimmung des Reststickstoffes im Blute[1]) kommen die verschiedensten Enteiweißungsmethoden zur Anwendung: bei dem Vorgange nach CULLEN-VAN SLYKE-HOWE[2]) wird mit Trichloressigsäure enteiweißt und im Filtrate der N bestimmt. — Bei dem Verfahren von FOLIN-DENIS[3]) werden die Blutproteine mit frisch bereiteter Metaphossäure gefällt, das Filtrat verascht und »nesslerisiert«, d. h. der N darin als NH_3 kolorimetrisch bestimmt. — Das letztere Fällungsmittel, ebenso wie die Phosphormolybdansäure dürfte aber bereits einen Teil der Eiweißabbauprodukte mitfällen[4]).

Schicksal der Verdauungsprodukte.

Wenn wir nun annehmen (— und dazu haben wir meines Erachtens alle Veranlassung —), daß die Nahrungsproteide im Darme einer tiefgehenden Spaltung anheimfallen, ergibt sich weiterhin die Frage, ob die Bruchstücke nicht etwa bereits in der Darmwand oder beim Übergange aus dieser in das Blut eine synthetische Rückumwandlung erfahren derart, daß in den zirkulierenden Säften sich der aus dem Darme aufgenommene Stickstoff gar nicht mehr in Form von Aminosäuren, sondern in hochmolekularer Form findet. Ich möchte Sie darauf aufmerksam machen, daß VAN SLYKE seine elegante Methode der Bestimmung aliphatischer Aminogruppen mit Hilfe von salpetriger Säure auch zur Ermittelung des Aminosäurestickstoffes im Blute verwertet hat. Dabei hat es sich herausgestellt, daß selbst große Mengen Aminosäuren, die intravenös injiziert worden sind, äußerst schnell aus dem Blute verschwinden, ohne etwa der Hauptmenge nach in den Harn überzugehen: So sind z. B. von 12 g Alanin 1/2 Stunde nach der Injektion nur mehr wenige Dezigramme im Blute übrig; der Rest wird offenbar an die Organe abgegeben.

Wenn wir uns nun den gegenwärtigen Stand des Eiweißresorptionsproblems kurz und präzise vergegenwärtigen wollen, so müssen wir vor allem an Folgendem festhalten: »Wenn auch die Möglichkeit eines Übertrittes höherer Eiweißabbauprodukte in die Blutbahn,« resümiert W. CASPARI[5]) in seiner wertvollen Monographie des Eiweißstoffwechsels, »nicht unbedingt in Abrede gestellt werden kann, so sprechen doch unsere Erfahrungen über den fermentativen Abbau im Darmkanal durchaus im Sinne einer vorwiegenden Aufnahme niederer biureter Eiweißspaltprodukte.« Die einige Zeitlang viel umstrittene Frage, ob nicht vielleicht die Aminosäuren schon in der Darmwand synthetisiert und zu körpereigenem Eiweiß neu aufgebaut werden (— ähnlich wie die gespaltenen Fette vielfach schon im Darm eine Rücksynthese erfahren können —), ist jetzt stark in den Hintergrund getreten. Die Arbeiten von FOLIN, ABDERHALDEN, VAN SLYKE und sehr vielen anderen lassen keinen Zweifel mehr darüber zu, daß nach einer eiweißreichen

---

1) **Literatur über Bestimmung des Rest-N im Blute und im Serum:** M. WEISE, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1926, Abt. IV, Teil 4, S. 953—1008.

2) HOWE, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 49, p. 109.

3) O. FOLIN and W. DENIS, Ebenda 1917, Vol. 26.

4) SJOLLEMA und HETTERSCHY (Utrecht), Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 84.

5) **Literatur über die Resorption und den Transport der Aminosäuren zu den Geweben:** W. CASPARI und E. STILLING, Der Eiweißstoffwechsel. Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 677—686.

Mahlzeit wirklich eine vermehrte Menge von Aminosäuren im Blute kreist[1]. Doch ist die Zunahme in einer jeweils entnommenen Blutprobe nicht immer sehr augenfällig[2]. Und das hat eine Reihe guter Gründe: Erstens einmal werden die im Blute kreisenden Aminosäuren von den Geweben mit einer großen Gier aufgesogen, gleichwie ein trockener Schwamm sich mit Wasser vollsaugt[3]. Zweitens aber werden die aufgenommenen Aminosäuren, insoweit der Organismus ihrer zum Eiweißaufbaue nicht unmittelbar bedarf, schnell zerstört und bis zum Harnstoff abgebaut. So konnte es geschehen, daß manche Autoren[4] nach einer reichlichen Eiweißmahlzeit im Reststickstoffe des Blutes zwar den Harnstoff, nicht aber die Aminosäurefraktion vermehrt gefunden haben. Es ist aber noch ein dritter wichtiger Umstand wohl zu beachten: Die Maskierung von Eiweißabbauprodukten durch die Formelemente des Blutes. Man muß dabei nicht in erster Linie an die Leukozyten denken (die alte Deutung der »Verdauungsleukozytose« hat sich überlebt; auch wäre ja die absolute Menge der Leukozyten viel zu gering, um beim Transporte der Verdauungsprodukte etwas Richtiges leisten zu können). Viel bedeutsamer sind sicherlich die roten Blutkörperchen. Die Annahme mancher Autoren[5], daß dieselben nicht befähigt seien, Aminosäuren in sich aufzunehmen, kann für widerlegt gelten[6]. Im Gegenteil: es ist erwiesen, daß ein sehr großer Teil der auf der Wanderung befindlichen Aminosäuren von den Blutkörperchen mitgeschleppt wird, wobei man nach ABDERHALDEN[7] sicherlich in erster Linie an adsorptive Vorgänge (Adsorptionsisotherme! reversibles Gleichgewicht!) zu denken hat. — Recht lehrreich sind neue Beobachtungen russischer Autoren, die z. B. Kaninchen Diphtherietoxin, Erepton u. dgl. ins Blut gespritzt hatten. Bei sofortiger Blutentnahme waren diese Produkte spurlos verschwunden. Aber — siehe da! — Man brauchte das Blut nur aufzukochen, um die Flüchtlinge, die sich in die Blutkörperchen verkrochen hatten, wieder zum Vorscheine kommen zu sehen und zu erwischen[8].

Plasteine.

Im Sinne von Kondensationsvorgängen sind auch die ausgedehnten Beobachtungen DANILEWSKI und seiner Schüler über Plasteinbildung verwertet worden. Man hat in Albumoselösungen, die zusammen mit Darmschleimhaut der Autolyse unterworfen worden sind, eine Vermehrung des koagulablen Stickstoffes auf Kosten des nichtkoagulablen bemerkt[9] und hat derartige Erscheinungen gelegentlich direkt als Umwandlung von Albumosen zu »Serumalbumin« gedeutet. Man hat

---

[1] Hund, nüchtern in 100 ccm Blut 3—5 mg Amino-N, nach einer Fleischmahlzeit 10—11 mg (VAN SLYKE und MEYER, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 399; P. GYÖRGI, C. R. soc. de biol. 1914, Vol. 76, p. 437).

[2] Mensch, nüchtern in 100 ccm Blut 12—13 mg Amino-N, nach einer eiweißreichen Mahlzeit 15—16 mg (GORCHKOFF, GRIGORIEFF und KULMSKY, C. R. soc. de biol. 1914, Vol. 76, p. 954).

[3] Die Muskeln können bis 80 mg Aminosäuren pro 100 g Gewebe aufnehmen, die Leber gar bis 150 mg. Die absorbierten Aminosäuren verschwinden aber sehr schnell aus der Leber wieder, langsamer aus anderen Organen, am langsamsten aus den Muskeln (VAN SLYKE und MEYER, Journ. of biol. Chem. 1913/14, Vol. 16, p. 187, 197, 213, 231).

[4] J. BANG und andere.

[5] J. BANG, FALTA und RICHTER-QUITTNER.

[6] Arbeiten von CONSTANTINO, FOLIN und BERGLUND, ANDRESEN, KOZAMA, MIYAMOTO, HIRUMA, vergl. CASPARI l. c.

[7] ABDERHALDEN und KÜRTEN, Pflügers Arch. 1921, Bd. 189, S. 311.

[8] SBARSKY, MICHLIN, GIASNOW, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 21, Bd. 141, S. 33—1924, Bd. 145, S. 63.

[9] GROSMANN (Labor. KURAJEFF, Charkow), Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 192.

ein Gemenge von Kaseinverdauungsprodukten unter der Einwirkung von Darmsaft gallertig erstarren gesehen und diese Umwandlung auf eine Fermentwirkung bezogen[1]). ERNST FREUND machte die Beobachtung, daß bei Vereinigung frischen Pferdeserums mit Wittepeptonlösung ein Teil der Albumosen in den koagulablen Zustand übergeht; es ergab sich weiter, daß von den Serumproteinen nur das Euglobulin durch dieses Vermögen ausgezeichnet ist und daß nach Zusatz des Peptons zum Serum die Euglobulinfraktion abnimmt, die Pseudoglobulin- und Albuminfraktion dagegen zunimmt[2]). Italienische Autoren haben bemerkt, daß verschiedene Organextrakte einerseits mit Blutserum, andererseits mit Peptonen Niederschläge geben und sie haben die ersterwähnte Niederschlagsbildung als Ausdruck einer Verbindung des zirkulierenden Nahrungseiweißes mit den Gewebsproteinen deuten wollen[3]).

So interessant derartige Beobachtungen an sich sind, erfordert ihre physiologische Deutung doch sicherlich die größte Vorsicht. Daß die physikalisch-chemischen Verhältnisse in einem so komplizierten kolloiden Systeme, wie es das Blutserum ist, durch Hinzufügen eines zweiten, nicht minder komplizierten, kolloiden Systems, z. B. des Wittepeptons, verschoben werden können, ist nicht überraschend. Ob man aber berechtigt ist, aus einer solchen Stabilitätsänderung irgendwelche Rückschlüsse in Bezug auf die physiologisch wesentlichen Verhältnisse der Resorptionsvorgänge zu ziehen, erscheint mir sehr zweifelhaft.

Eiweißsynthese aus tiefabgebautem Eiweiß.

Kehren wir jedoch zu unserer Hauptfrage zurück: An dem Vermögen des Darmes, das Eiweiß bis zu seinen kleinsten Bruchstücken abzubauen, kann auf Grund von ABDERHALDENS Untersuchungen nicht länger gezweifelt werden. Die ältere Auffassung, der zufolge der Proteinstickstoff ausschließlich in Form von »Albumosen« und »Peptonen« zur Resorption gelangt, ist also sicherlich unhaltbar geworden. Eine andere Frage jedoch, über die noch keine Einigung erzielt worden ist, ist die, in welchem Umfange die maximale Aufspaltung sich unter physiologischen Verhältnissen tatsächlich vollzieht. Manche Autoren stehen nach wie vor auf dem Standpunkte, »daß«, wie E. FREUND[4]) sagt, »der Organismus nicht einem einseitigem Prinzipe folgt, sondern, daß er, seinen verschiedenen Aufgaben entsprechend, die verschiedensten Möglichkeiten sich offen hält«. »Wie wir im Wirtschaftsleben«, meint er weiter, »nicht nur kleines Brennholz, sondern auch langes Bauholz brauchen, so verwendet auch der Organismus das Eiweißmaterial in den verschiedensten Formen des Abbaues, ohne von vornherein alles auf das kleinste Maß zu zertrümmern.«

So hat eine Arbeit aus ASHERS Laboratorium ergeben, daß Pepton aus Darmfisteln angeblich schneller resorbiert wird, als tiefabgebautes total hydrolysiertes Eiweiß[5]). (Dagegen werden von den Blutkapillaren des Peritoneums aus Aminosäuren viel leichter aufgenommen als Albumosen und Peptone)[6]).

LONDON[7]) hat darauf hingewiesen, daß die Spaltung der Eiweißverdauungsprodukte unter der Wirkung des Darmsaftes im Brutschranke von einem bestimmten Punkte angefangen nur sehr langsam vor sich geht und sogar nach vielen Monaten trotz wiederholten neuerlichen Zusatzes von Darmsaft nicht bis zur äußersten Grenze, d. h. bis zur vollständigen Dissoziation sämtlicher gebundener Aminosäuren geht. Zieht man alle Umstände in Betracht, so sei wohl das Richtigste, anzunehmen, daß das Eiweißmolekül in annähernd zur Hälfte bis zwei Drittel gespaltenem Zustande zur Resorption gelangt.

---

[1]) E. S. LONDON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 74, S. 301.
[2]) E. FREUND, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 47; 1909, S. 108.
[3]) PACCHIONI und CARLINI (Kinderklinik Florenz), Arch. di Fisiol. 1905, Bd. 2, S. 297; refer. Biochem. Zentralbl. 1905/06, Bd. 4, Nr. 1490.
[4]) E. FREUND, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 47.
[5]) H. MESSERLI, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 446.
[6]) KJÖLLERFELD (Physiol. Inst. Bern), Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 82.
[7]) LONDON, Chymologie 1913, S. 183/184.

Auch ABDERHALDEN[1]) hat betont, daß man die Möglichkeit zugeben müsse, daß auch höher zusammengesetzte Abbauprodukte der Proteine zur Resorption gelangen. Versuche (wie diejenigen von NOLF, E. ZUNZ, MESSERLI und COHNHEIM) hätten ergeben, daß Peptonlösungen aus Darmschlingen nicht langsamer verschwinden, als Lösungen von Aminosäuren. Doch seien auch diese Beobachtungen nicht eindeutig. Sicher sei dagegen, daß Aminosäuren so schnell resorbiert werden, daß man im Darminhalte immer nur kleinen Mengen davon begegnet. Auch gegenwärtig noch hält ABDERHALDEN[2]) es für unentschieden »ob als indifferentes Material für die Körperzellen nur Aminosäuren in Betracht kommen, oder aber auch aus mehreren Aminosäuren zusammengesetzte Verbindungen«.

Die Annahme, daß alles Eiweiß vor seiner Resorption einer tiefgehenden Spaltung anheimfällt, setzt die Möglichkeit voraus, den Organismus dadurch im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, daß man ihm, an Stelle von Eiweiß, die Summe seiner kleinsten Bruchstücke zuführt. Bereits 1899 hat EFFRONT gefunden, daß man mit dem biuretfreien Produkte, welches man bei der Hydrolyse von Proteinen mit Mineralsäuren bekommt, Hunde im Stickstoffgleichgewicht halten kann[3]). Das Verdienst, diese Möglichkeit zuerst systematisch dargetan zu haben, gebührt OTTO LOEWI. Derselbe hat 1902 im Laboratorium HANS HORST MEYERS durch Fütterungsversuche mit Pankreasgewebe, das bis zum Verschwinden der Biuretreaktion hydrolysiert worden war, gezeigt, daß die Summe der biuretfreien Endprodukte Nahrungseiweiß ersetzen, d. h. für alle Teile des im Stoffwechsel zugrundegehenden Körpereiweißes eintreten kann[4]). Diese fundamentale Tatsache ist zunächt mehrfach angezweifelt, später jedoch, insbesondere durch die Versuche von HENRIQUES und HANSEN[5]), vor allem aber durch die Untersuchungen ABDERHALDENS und seiner Schule über jeden Zweifel erhoben worden[6]).

Abderhaltens Versuche.

Durch eine lange Reihe sorgfältiger Untersuchungen ABDERHALDENS und seiner Mitarbeiter sind nun zahlreiche hierhergehörige Probleme soweit erledigt worden, daß wir dieselben ganz klar zu überblicken vermögen. Wir wissen heute, daß durch hinreichend lang fortgesetzte kombinierte Einwirkung des Pepsins, Trypsins und Erepsins Eiweiß wirklich vollständig, d. h. eben so weit wie durch totale Säurehydrolyse abgebaut werden kann und daß ein solches Gemenge Tiere und Menschen (auch solche im Zustande des Wachstums, der Trächtigkeit und Laktation) viele Wochen lang im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten vermag. Die Intaktheit der Leberfunktion ist dabei sicherlich nicht unentbehrlich; denn ABDERHALDEN und LONDON vermochten auch einen Hund mit Eckscher Fistel bei Ernährung mit tiefabgebautem Eiweiß im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten. Das Weglassen von Tryptophan aus einem Verdauungsgemische machte dasselbe zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes ungeeignet. Ebensowenig gelang eine solche durch jenes Gemisch von Aminosäuren, welches beim Abbau der Seide erhalten wird; denn dieses Proteid zeichnet sich zwar einerseits durch seinen hohen Gehalt an Glykokoll,

---

1) ABDERHALDEN (Lehrb., 3. Aufl., S. 491—493).

2) ABDERHALDEN (Lehrb., 5. Aufl. 1923, S. 502.

3) J. EFFRONT, vgl. Chem. Zentralbl. 1912 II, S. 1223.

4) O. LOEWI (Pharmakol. Inst. Marburg), Arch. f. exper. Pathol. 1902, Bd. 58, S. 303.

5) V. HENRIQUES und C. HANSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 43, S. 417; 1907, Bd. 49, S. 113; Bd. 54, S. 406.

6) **Literatur über die Eiweißsynthese aus tiefabgebautem Eiweiß:** H. LÜTHJE, Ergebn. d. Physiol. 1904. Bd. 7, S. 805—830. — P. RONA, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 4 I. S. 540—560. — E. ABDERHALDEN, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier, Berlin, Verl. v. J. Springer 1922. — CASPARI und STILLING, l. c., S. 689—692.

Alanin und Tyrosin aus, andererseits fehlen aber darin wichtige Bausteine des typischen Eiweißmoleküles. Ähnliches gilt für die Gelatine; diese ist sehr reich an Glykokoll, enthält dagegen nur sehr wenig Alanin und weder Tyrosin noch Tryptophan; wird nun das Glykokoll der abgebauten Gelatine durch Zusatz der anderen in geringen Mengen vorhandenen Bausteine gewissermaßen verdünnt, so gelingt es, das Gemenge dem Eiweiß durchaus gleichwertig zu machen. Es wurde weiterhin die Frage in Angriff genommen, ob das abgebaute Eiweiß das intakte nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ vollständig zu ersetzen vermöge. Versuche von E. VOIT und ZISTERER[1], in welchen der Begriff des »Sparwertes« zur Verwendung gelangte, schienen darauf hinzudeuten, daß ungespaltenes Kasein dem verdauten und dieses wiederum dem säuregespaltenen überlegen sei. Mit der fortschreitenden Spaltung sollte die physiologische Wertigkeit als Nährstoff abnehmen derart, daß zur Erzielung des Stickstoffgleichgewichtes immer größere Mengen notwendig werden. Dagegen ergibt sich aus weiteren Versuchsreihen von ABDERHALDEN, FRANK und SCHITTENHELM, daß der Ersatz von Eiweiß durch das Gemenge seiner Spaltungsprodukte ein durchaus vollwertiger ist; wir können dem Erstgenannten nur zustimmen, wenn er meint, daß bei derartigen Versuchen positive Resultate auf alle Fälle mehr beweisen, als negative. Weiterhin hat ABDERHALDEN[2] einen Hund 100 Tage mit vollständig abgebautem Fleisch ernährt, d. h. einem Präparate, das neben Aminosäuren nur noch Salze und etwas Kreatin und Kreatinin enthielt. Am Schlusse des Versuches hatte der Hund, dem vorher durch eine lange Hungerperiode 7 Kilo an Gewicht abhanden gekommen waren, wieder 10 Kilo an Gewicht zugenommen. In weiteren Versuchen konnten zwei Hunde mit einem biologisch vollwertigen Aminosäurengemisch 138 bzw. 290 Tage lang am Leben und annähernd im Gewichte erhalten werden. Auch Versuche von BUGLIA[3] aus Bottazzis Laboratorium bestätigen in augenfälliger Weise, daß Verdauungsprodukte des Fleisches als Ersatz für das Fleisch selbst dargereicht werden können, ohne nennenswerte Unterschiede im Stickstoffansatze und der Zunahme des Körpergewichtes bei wachsenden Tieren zu verursachen.

Schließlich hat ABDERHALDEN noch den sehr interessanten Versuch ausgeführt, Tieren sämtliche Nährstoffe, nicht nur das Eiweiß, in vollständig abgebautem Zustande zuzuführen. Hunde erhielten also neben vollständig abgebautem Eiweiß ausschließlich die Spaltungsprodukte des Fettes (also Glyzerin und hohe Fettsäuren), Monosaccharide, Cholesterin, die Bausteine der Nukleinsäure sowie die nötigen Aschenbestandteile. In Versuchen von mehr als zweimonatiger Dauer wurde nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern sogar eine Gewichtszunahme erzielt.

So hat denn unermüdliche und zielbewußte Arbeit hier zu der Lösung einer großen Aufgabe geführt. Sie werden oft, wenn Sie darauf achten, die Wahrnehmung machen können, daß gerade die bedeutendsten Fortschritte der Physiologie sich in wenige schlichte Worte formulieren lassen; dieselben lauten hier: »Das Problem der Vertretung der

---

[1] E. VOIT und J. ZISTERER (Tierärztl. Hochschule, München), Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 53, S. 457.

[2] ABDERHALDEN, Lehrb., 3. Aufl., S. 500; Zeitschr. f. physiol. Chem, 1915/16, Bd. 96, S. 1.

[3] G. BUGLIA (Labor. F. Bottazzi, Neapel), Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 57, S. 365.

kompliziert gebauten Nahrungsstoffe durch ihre einfachsten Bausteine ist gelöst«[1]).

Bedeutung der Resultate für die Krankenernährung.

Die mitgeteilten Resultate bieten aber nicht nur ein physiologisches, sondern auch ein hervorragendes praktisch-medizinisches Interesse. Es ist ABDERHALDEN, FRANK und SCHITTENHELM[2]) gelungen, einen mit Rindfleisch, das durch kombinierte Wirkung von Trypsin und Erepsin bis zum Verschwinden der Biuretreaktion gespalten worden war, vom Rektum aus ernährten Patienten wochenlang vor jedem Stickstoffverluste zu bewahren. Es ist so die Möglichkeit gegeben, Menschen ihren täglichen Stickstoffbedarf zuzuführen, ohne daß der Apparat der Eiweißspaltung in Tätigkeit zu treten braucht. Man kann so den Stickstoff in flüssiger, wenig voluminöser Form einer schnellen und vollständigen Resorption zuführen. Der Anwendung derartiger Präparate dürfte bei Behandlung des Ulcus ventriculi, der Stenosen, Karzinome und ulzerösen Prozesse jeder Art im Bereiche des Digestionstraktes eine Zukunft beschieden sein. Wenn man den letzteren wirklich schonen will, so ist es zweifellos theoretisch zweckmäßiger, wenn man ihm das physiologisch wohldefinierte Gemenge der Endprodukte der Eiweißspaltung zuführt, als die meist undefinierten Nährpräparate, mit denen die Menschheit im Laufe der letzten Jahre (vielfach auf Grund reklamehafter Anpreisungen und nur zum geringeren Teile auf Grund wirklich wissenschaftlicher Untersuchungen) in so reichem Maße beglückt worden ist. Schließlich besitzt ja selbstverständlich jedes lösliche Eiweißpräparat einen gewissen »Nährwert«; ob dieser aber in jedem einzelnen Falle dem Kaufpreise wirklich direkt proportional ist, will ich hier lieber nicht weiter untersuchen. Leider läßt aber die Beschaffenheit tief abgebauter Eiweißpräparate, was Geruch und Geschmack betrifft, vorderhand noch sehr viel zu wünschen übrig; auch stehen allerhand (vielfach von einem Gehalte an Aminen abhängige) Nebenwirkungen derselben der therapeutischen Verwertung einstweilen noch im Wege.

Es hat sich weiterhin ergeben, daß Nährklystiere mit Eiweißspaltungsprodukten hoher Konzentration gut ausgenutzt werden (zu 70–90%). Zweckmäßige Nährklysmen werden erhalten, indem man Milch mit Pankreaspräparaten verdaut und Dextrose zusetzt[3]). Während Aminosäuren gut per rectum resorbiert werden, ist dies für Albumosen durchaus nicht der Fall[4]). Ein aus tief abgebautem tierischen und pflanzlichen Eiweiß hergestelltes Präparat[5]) erwies sich per rectum gut resorbierbar. Während natives oder mit Salzsäure hydrolysiertes Kasein im Darme fast vollständig ausgenutzt wird, wird mit Natronlauge hydrolysiertes und dadurch razemisiertes Kasein weder von den Verdauungsfermenten angegriffen, noch resorbiert[6]). Nur solche Formen von Aminosäuren werden tatsächlich im Organismus ausgenutzt, welche den in der Natur vorkommenden Formen entsprechen.

Verwertung einzelner Aminosäuren.

Im Anschlusse an das Gesagte erscheint das Vermögen verschiedener stickstoffhaltiger Substanzen, das Eiweiß in der Nahrung teilweise zu ersetzen, im Grunde genommen leicht verständlich. Es liegen in dieser Richtung zahlreiche Versuche in bezug auf den Nährwert des Leuzins,

---

[1]) E. ABDERHALDEN, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier, S. 94, Berlin, J. Springer 1912. Vgl. dort (S. 116—118) das Verzeichnis der einschlägigen, von ABDERHALDEN gemeinsam mit P. RONA, B. OPPLER, E. S. LONDON, J. OLINGER, E. MESSNER, H. WINDRATH, F. FRANK, A. SCHITTENHELM, F. GLAMSER, D. MANOLIU und A. SUWA ausgeführten Arbeiten; vgl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 77, S. 22.

[2]) E. ABDERHALDEN, F. FRANK und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 63, S. 214. — F. FRANK und A. SCHITTENHELM (Med. Klin. Erlangen), Münchener med. Wochenschr. 1911, S. 1288; Therap. Monatsh. 1912, Bd. 26, S. 112.

[3]) PH. SCHÖPP (Med. Klin. Heidelberg), Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 284.

[4]) H. W. BYWATERS, Arch. f. exper. Pathol. 1913, Bd. 71, S. 426.

[5]) W. GRIESBACH, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 1926. (»Rektamin« der Aminowerke Rostock).

[6]) DAKIN und DUDLEY, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 15, p. 271.

verschiedener Albumosen, Peptone, Protamine u. dgl. vor[1]). Man wird ohne weiteres einsehen, daß derartige Präparate eiweißsparend wirken können und daß ihr Vermögen, das Eiweiß mehr oder weniger vollständig zu ersetzen, in erster Linie davon abhängen wird, ob irgendwelche und wie viele von den im Stoffwechsel unentbehrlichen Bausteinen des Proteinmoleküls in ihrem Atomverbande fehlen.

Zahlreiche weitere Arbeiten[2]) haben versucht, die Verwertung einzelner Aminosäuren miteinander zu vergleichen. Dabei hat es sich gezeigt, daß der Organismus auf eine Überschwemmung mit Aminosäuren leicht mit alimentärer Aminurie reagiert. So schied z. B. ein Mensch nach Zufuhr von 10 g Glykokoll auf einmal etwa 8% davon im Harne aus, bei Verteilung dieser Dosis auf 10 Stunden aber weit weniger.

Verhalten der Amide im Stoffwechsel der Pflanzenfresser und die Frage der Eiweißsynthese aus Ammonsalzen.

Während demnach diese Dinge, zum mindesten in prinzipieller Hinsicht, leidlich geklärt erscheinen, läßt sich Gleiches in bezug auf einen anderen Punkt ganz und gar nicht behaupten, nämlich in bezug auf das Verhalten der Amide und Aminosäuren im Stoffwechsel der Pflanzenfresser. Da Aminosäuren und Amide in Pflanzen in großer Verbreitung vorkommen, die Bewertung der einzelnen Futtermittel (wie z. B. Rüben, Melasse u. dgl.) aber von sehr großem praktischen Interesse für die Landwirtschaft ist, liegen eine überaus große Zahl von Untersuchungen über die Frage vor, inwieweit Amide, insbesondere das Asparagin (wie es W. Völtz u. a. behauptet hatte), den Eiweißgehalt der Nahrung zu ersetzen vermögen. Daß Amide und Aminosäuren eiweißsparend wirken können, ist leicht verständlich. Es taucht aber immer und immer wieder die Meinung auf, man könnte das Eiweiß, zum mindesten beim Pflanzenfresser, durch derartige Amide ersetzen. Der Schlüssel zum Verständnis der ganzen Frage ist von N. Zunz, O. Hagemann und anderen Autoren in der Rolle der Darmbakterien gesucht worden. Die Zufuhr von Asparagin u. dgl. wird nicht nur eiweißsparend wirken und die Nahrungsproteine vor dem Angriffe der Bakterien schützen; die Amide bilden auch ein Material, aus dem die Bakterien vermöge ihrer Pflanzennatur Eiweiß aufbauen können und wenn die Bakterien schließlich zugrunde gehen, so kommt dieses Eiweiß dem Wirbeltiere zugute. So könnte also nicht nur das Asparagin, sondern auch das Ammoniumazetat, ebenso wie manches andere Ammonsalz, wenn auch nur indirekt, zu einer Eiweißquelle für den Tierkörper werden.

Es ist nun lehrreich, daß, wie im Delbrückschen Institute festgestellt worden ist, Futtereiweiß von Hefe aus Zucker und Ammonsulfat in großem Stile aufgebaut werden kann. Dieser Befund hat zur schlimmen Kriegszeit, als in Deutschland das Eiweiß rar und kostbar geworden war, viel von sich reden gemacht. Noch interessanter aber ist es, daß es etwa um dieselbe Zeit dem genialen Jacques Loeb[3]) im Rockefeller-Institute gelungen ist, eine Fliegenart auf einem sterilisierten Substrate

---

[1]) A. Ellinger (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. 1896, Bd. 33, S. 101. — L. Blum (Labor. Hofmeister), Inaug.-Diss. Straßburg 1901. — V. Henriquez und C. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 383; Bd. 49, S. 113. — P. Rona und W. Müller, Ebenda 1906, Bd. 50, S. 263. — J. R. Murlin, Amer. Journ. of Physiol. 1907/08, Bd. 20, S. 234; vgl. in diesen Arbeiten die **Literatur.** — Vgl. ferner die **Literatur** bei Caspari und Stilling l. c. S. 692—695.

[2]) Insbesondere aus den Laboratorien von Abderhalden, Cremer und Levene stammend.

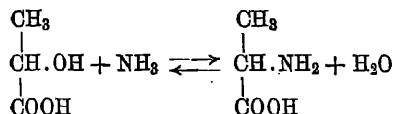
[3]) J. Loeb, Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 23, p. 431.

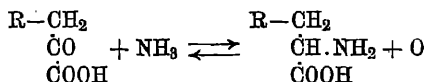
zu züchten, das aus Zucker, einem Ammoniumsalze und anorganischen Salzen bestanden hat.

Eine Literatur [1]) von gewaltigem Umfange berichtet uns darüber, daß es vielfach mehr oder weniger gut und eindeutig gelungen ist, Stickstoffretention durch Verabreichung von Ammoniumchlorid, Ammoniumkarbonat, organischen Ammoniumsalzen (wie Azetat, Laktat, Zitrat und Tartrat) durch Harnstoff, ja sogar durch Salpeter zu erzielen [2]). (Im ganzen scheinen die Versuche mit den organischen Ammoniumsalzen besser gelungen zu sein als diejenigen mit anorganischen Ammoniumsalzen [3]).

So hat z. B. (um nur ein Beispiel herauszugreifen) Paasch [4]) gefunden, daß, wenn man bei Milchziegen die Hälfte des Eiweißgehaltes der Nahrung durch Ammoniumazetat ersetzt, der Milchertrag beträchtlich erhöht wird, ohne daß der Eiweißgehalt der Milch sinken würde.

Es läge immerhin nahe (im Zusammenhange mit später zu erörternden Vorstellungen über den Übergang von α-Oxy- und von α-Ketonsäuren in Aminosäuren s. u. Vorl. 67) an die Möglichkeit zu denken, daß sich z. B. aus Milchsäure und Ammoniak Alanin bilden könnte [5])

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{matrix} + NH_3 \rightleftarrows \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O$$

oder allgemeiner im Sinne der Vorstellungen von Knoop und von Embden [6])

$$\begin{matrix} R-CH_2 \\ CO \\ COOH \end{matrix} + NH_3 \rightleftarrows \begin{matrix} R-CH_2 \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{matrix} + O$$

Daß sich derartige Synthesen im Organismus tatsächlich vollziehen, geht auch aus Leberdurchblutungsversuchen von Embden, sowie von Dakin und Dudley hervor.

Der Reduktionsvorgang, der die Voraussetzung des Überganges einer Ketonsäure in die zugehörige Aminosäure bildet, kann nach Knoop durch Palladium, durch Ferrosalze, durch Zystein in die Wege geleitet werden. »Schon 1910 konnten wir zeigen,« so berichtete der Genannte auf dem Stockholmer Physiologenkongresse [7]), »daß durch naszierenden Wasserstoff kleine Mengen von Phenylalanin aus der entsprechenden Ketosäure gebildet werden. . . . Mit den jetzigen Methoden der Hydrierung unter Zusatz von Katalysatoren haben wir die Versuche wieder aufgenommen und konnten zeigen, daß mit der berechneten Menge von H bei

---

[1]) **Literatur über die Eiweißsynthese aus Ammonsalzen, Harnstoff und Amiden:** H. Lüthje, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 7, S. 828—830. — P. Rona, Handb. d. Biochem. 1911, Bd. 4 I, S. 554—559. — O. v. Fürth, Probleme II 1913, S. 67—69. — Caspari und Stilling, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 718—731.

[2]) Zahlreiche Beobachtungen der Zuntzschen Schule, von Voltz, E. Grafe, Abderhalden, Henriques, Honcamp, Taylor und Ringer, Underhill und vielen anderen.

[3]) F. P. Underhill, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 15, p. 327, 337, 341.

[4]) E. Paasch, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 333.

[5]) Taylor und Ringer, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14, p. 407.

[6]) Doch erhielt Abderhalden, als er bei Stoffwechselversuchen an Ratten Tyrosin durch Oxyphenylbrenztraubensäure $OH.C_6H_4-CH_2.CO.COOH$ + Ammonazetat ersetzen wollte, eine stark negative N-Bilanz.

[7]) F. Knoop, Physiologenkongr. Stockholm 1926, Skand. Arch. 1926.

Zusatz von Pt oder Pd bei Zimmertemperatur und normalem Drucke, also unter Bedingungen der lebenden Zelle, bis zu 70% Aminosäuren verschiedener Art isoliert werden können. Es wurde gefunden, daß die Ketonsäuren das Ammoniak unter Addition von einem Molekül Wasserstoff viel leichter fixierten als H_2O allein unter Bildung einer Oxysäure. Das ist ein wesentlich neuer Punkt; es bildet sich also eher eine Aminosäure, als eine Oxysäure.«

Abderhalden hat gezeigt, daß es außerordentlich schwer ist, aus den Resultaten von Fütterungsversuchen eindeutige Schlüsse zu ziehen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß es auch ohne Stickstoffzufuhr gelingt, durch reichliche Verfütterung von Kohlehydraten und Fetten das Körpergewicht der Versuchstiere auf lange Zeit hinaus konstant zu erhalten und sogar in kurzen Perioden Gewichtszunahme zu erzielen derart, daß es nicht statthaft erscheint, aus dem Ausbleiben von Gewichtsverlusten oder auch aus einer Gewichtszunahme bei Zufuhr von Ammonsalzen ohne weiteres auf eine Eiweißsynthese zu schließen.

Bei einer weiteren Beobachtungsreihe verfütterte Abderhalden Gelatine, welche an sich nicht für vollwertig gilt, um für Eiweiß einzutreten, da die tierischen Zellen gewisse der Gelatine fehlende Bausteine anscheinend nicht neu zu bilden vermögen. Es wurde nun versucht, durch Zugabe von Ammonazetat zur Gelatine bei gleichzeitiger reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten und Fetten die Chancen für eine Eiweißsynthese im Organismus zu bessern. Doch war die Stickstoffbilanz stets negativ. »Aus den vorliegenden Versuchsresultaten ziehen wir den Schluß«, sagt Abderhalden, »daß Anhaltspunkte für eine Synthese von Eiweiß aus Ammonsalzen und Kohlehydraten bzw. Fettstoffen nicht zu entnehmen sind.«

Wie schwierig derartige Dinge zu beurteilen sind, beweisen Beobachtungen, wo ähnliche N-sparende Effekte, wie mit Ammonazetat etwa auch mit Natrium- oder Magnesiumazetat erzielt worden sind[1].

In vielen derartigen Fällen handelt es sich sicherlich einfach um eine verspätete Stickstoffausscheidung und gelingt es, den sozusagen verbummelten Stickstoff noch nachträglich durch reichliche Wasserzufuhr auszuschwemmen. In vielen anderen Fällen aber genügt diese Erklärung sicherlich nicht und muß man auf den Eiweißaufbau durch die Darmbakterien und andere Mikroorganismen zurückgreifen. Höchst lehrreich ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von Henriques und Andersen, welche Ziegenböcken und Truthähnen intravenös durch permanente Infusionen Ammoniumazetat und Harnstoff beigebracht und jede N-Retention vermißt hatten, vermutlich eben deshalb, weil ja in diesem Falle die Darmbakterien ausgeschaltet waren.

Schlußfolgerungen.

Wenn wir zum Schlusse noch einen Rückblick auf den langen Weg werfen, der hinter uns liegt, sehen wir als Reingewinn eines unendlichen Aufwandes von Mühe und experimenteller Arbeit die Erkenntnis, daß durch die Zusammenwirkung von Pepsin, Trypsin und Erepsin das Eiweiß im Darme wirklich bis zu seinen letzten Bruchstücken abgebaut werden kann, und daß ein Gemenge dieser Bruchstücke nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ und nach jeder Richtung hin dem in intaktem Zustande zugeführten Eiweiß gleichwertig ist. Damit ist einiges erreicht, aber lange noch nicht alles. Abderhalden hebt sehr mit Recht hervor, »daß es zur Zeit ganz unmöglich sei, aus der Untersuchung des Darminhaltes bestimmte Schlüsse auf den Grad des Abbaues der Nahrungsstoffe zu ziehen, weil wir ja neben den vollständig zerlegten Produkten auch noch die Vorstufen antreffen müssen«. Auch betont er ausdrücklich, »man dürfe aus dem Befunde, daß ein vollständiges Gemisch von Aminosäuren genügt,

[1] E. Peschek (Landw. Hochsch. Berlin), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 244.

um den Eiweißstoffwechsel nach allen Richtungen hin wochen- und monatelang aufrecht zu erhalten, nicht ohne weiteres schließen, daß nun unbedingt normalerweise bei der Verdauung im Magendarmkanal der Abbau des Eiweißes ausschließlich bis zu Aminosäuren führt«[1]. Die Anhäufung von Albumosen im Blute eines verdauenden Individuums unter durchaus normalen und physiologischen Verhältnissen ist weder zweifellos festgestellt noch definitiv widerlegt worden. Es hat unter diesen Verhältnissen sicherlich einiges für sich, an eine Eiweißregeneration in der Darmwand zu denken. Doch erscheint es, soweit ich die Frage übersehe, viel wahrscheinlicher, daß die kleinsten oder aber größere Bruchstücke des Eiweißmoleküls in den Blutstrom gelangen, von diesem den Organen zugeführt und erst dort je nach Bedarf weiter verarbeitet werden, und zwar entweder im Sinne der Kondensation zu neuen Eiweißmolekülen, oder im Sinne des Abbaues, der schließlich bis zu den Endprodukten (Ammoniak, Kohlensäure und Wasser) führen kann.

Wir haben durch die biologischen Serumreaktionen (Präzipitinreaktionen u. dgl.) erfahren, mit welch unendlicher Mannigfaltigkeit und Spezifizität der Proteinsubstanzen die Natur arbeitet. Abgesehen davon, daß jedes Individuum in seinen Säften und Organen eine außerordentlich große Zahl von chemisch verschiedenen Eiweißarten einschließt, haben wir allen Grund, anzunehmen, daß schwerlich zwei verschiedene Tiergattungen identische Eiweißkörper beherbergen.

Diese ungeheure Mannigfaltigkeit wird uns verständlich, wenn wir uns die ebenso ungeheuere Zahl von Variationen vergegenwärtigen, zu denen sich die zahlreichen Mosaiksteine des Eiweißmoleküls kombinieren können. Daß aber ein Individuum, trotzdem es die allerverschiedensten Proteinsubstanzen mit seiner Nahrung aufnimmt, stets und unter allen Umständen und sein ganzes Leben lang die Spezifizität seiner körpereigenen Eiweißkörper in allerstrengster Weise zu wahren vermag, kann ich nur so verstehen und begreifen, daß ich mir vorstelle, jeder Eiweißkörper der Nahrung werde vor der Assimilation sehr wahrscheinlich bis zu den Aminosäuren desintegriert. Doch ist das eine durchaus subjektive Meinung, die ich Sie nur als solche hinzunehmen bitte. Schließlich kann ja jeder Mensch nur mit seinem eigenen Kopfe denken.

Urämie.

Die Urämie.

Ich möchte diese Vorlesung nicht abschließen, ohne den Gegenstand der Urämie zum mindesten gestreift zu haben.

Bekanntlich faßt man unter der Bezeichnung »Urämie« einen ziemlich vielgestaltigen Symptomenkomplex zusammen, der sich im Anschluß an Läsionen der Nierenfunktion einstellen kann und in dessen Vordergrunde Störungen des Sensoriums, Krämpfe und andere das Nervensystem betreffende Erscheinungen stehen[2].

---

[1] E. ABDERHALDEN, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier 1912, S. 53 und 71, Berlin, J. Springer; vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 78, S. 382.

[2] **Literatur über Urämie:** SENATOR, Die Erkrankungen der Nieren. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. 1896. — ASCOLI, Vorlesungen über Urämie 1903. — H. STRAUSS, Die chronischen Nierenentzündungen 1903. — C. v. NOORDEN, Die Krankheiten der Nieren, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs., 2. Aufl 1906, Bd. 1, S. 969ff. — L. KREHL, Pathol. Physiol., 5. Aufl. 1907, S. 539—544; 9. Aufl. 1918, S. 696—700, vgl. auch das Literaturverzeichnis und die Erörterung der neueren Literatur bei F. OBERMAYER und H. POPPER, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 72, S. 332.

Wir befinden uns der Urämie gegenüber in einer ähnlichen Lage, wie sie bei Erörterung der Eklampsie (welche ja unstreitig mit der Urämie einige Ähnlichkeit aufweist) geschildert worden ist: Wir müssen, trotz des ungeheueren Umfanges der einschlägigen Literatur, ehrlich bekennen, daß uns das eigentliche Wesen dieses Zustandes unbekannt geblieben ist.

Es erscheint mir nun in Bezug auf die Beurteilung des Gegenstandes ein Punkt von Wichtigkeit, der vielfach nicht genügend beachtet wird. Man ist meist gewohnt, alle Ausfallserscheinungen nach Schädigung der Nierenfunktion kurzweg der »Urämie« zuzurechnen, und es wird dabei vielfach übersehen, daß dieselben ganz und gar nicht das Bild derselben zu bieten brauchen. KREHL hebt mit Recht hervor, daß bei manchen Fällen von letaler Anurie der Tod derart erfolgt, daß unter allmählichem Weicher- und Kleinerwerden des Pulses der Körper gewissermaßen in den Tod hinüberschläft, ohne daß von den für die Urämie charakteristischen Krämpfen oder von einer Blutdruckerhöhung etwas zu merken wäre. So gehen z. B. auch Ratten nach doppelseitiger Nierenexstirpation ohne irgendwelche Krampferscheinungen in komaähnlichem Zustande zugrunde [1]).

Anhäufung von Schlackenstoffen im Blute.

Nachdem Traubes Theorie des Hirnödems als Ursache der Urämie sich als unhaltbar erwiesen hatte, traten die zahlreichen Theorien von der Anhäufung von Schlackenstoffen in den Vordergrund, und man hat den Harnstoff, das Ammoniak, das Kreatin, das Kreatinin, die Harnsäure, die Aminosäuren, das Kochsalz, die Kalisalze, endlich die gesamte Erhöhung der molekularen Konzentration, sowie eine azidotische Stoffwechselstörung der Reihe nach für die Urämie verantwortlich machen wollen. Doch ist keiner dieser Erklärungsversuche so recht befriedigend. ASCOLI hat dargetan, daß nicht einmal die Summe der Giftwirkungen aller harnfähigen Substanzen zur Erklärung der urämischen Intoxikation ausreicht. »Dennoch kann man nicht sagen,« bemerkt CARL V. NOORDEN [2]) in sehr treffender Weise, »daß die Frage der direkten Giftwirkung von Retentionsstoffen durch diese negativen Forschungsresultate befriedigend abgeschlossen sei. Unsere Methoden zur Prüfung des Giftwertes sind noch grob und mangelhaft. Vor allem ist ihnen vorzuwerfen, daß wir mit ihnen nur akute Giftwirkungen hervorrufen, während sich bei Nephritis die Giftwirkung kürzestens über viele Tage, gewöhnlich über Monate und Jahre verteilt. Wie anders sich ein akutes und ein chronisches Vergiftungsbild dem Kliniker und dem Experimentator präsentieren kann, lehrt z. B. der Saturnismus.« Es wird auch mit Recht hervorgehoben, daß das Blut vielleicht gar nicht die rechte Stelle ist, wo wir das Gift suchen müssen; kann doch z. B. bei der Tetanusvergiftung das Toxin längst aus dem Blute verschwunden sein, obwohl lebenswichtige Zellen nervöser Zentren eine tödliche Dosis davon enthalten.

Wenngleich es sicherlich Fälle von Urämie gibt, wo eine »Schlackenstauung« nicht zu konstatieren ist und andererseits auch Fälle, wo die molekulare Konzentration des Blutes erheblich gesteigert ist, ohne daß urämische Erscheinungen hervortreten, ist doch offenbar bei der überwiegenden Mehrzahl urämischer Erkrankungen eine Erhöhung des osmotischen Druckes sowie des Reststickstoffes im Blute zu kon-

---

1) W. BIRKELBACH (Chir. Klinik Marburg), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 8, S. 465.

2) C. v. NOORDEN, l. c. S. 1042.

statieren. Sehr bemerkenswert ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung von OBERMAYER und POPPER[1]), welche das Indikan, das im normalen menschlichen Serum bei den verschiedensten Erkrankungen regelmäßig vermißt wird, in der überwiegenden Mehrzahl urämischer Sera nachzuweisen vermochten, derart, daß sie seiner Anwesenheit eine diagnostische und prognostische Bedeutung zuschreiben. Bei Urämie ist Indikan auch in Pleuraexudaten und in Anasarkaflüssigkeiten nachgewiesen worden. Dagegen ist selbst bei hochgradiger Indikanurie, wie sie ohne Nierenleiden etwa bei vermehrter Darmfäulnis auftritt, Indikan im Blutserum nicht nachweisbar[2]). Während ferner aromatische Oxysäuren und Phenole im normalem Blute fehlen oder doch nur in minimalsten Mengen vorhanden sind, scheinen sie bei Urämie unter Umständen vermehrt aufzutreten[3]).

Eine Vermehrung des »Restkohlenstoffes«[4]) könnte nach W. STEPP[5]) auf eine Vermehrung von Oxyproteinsäuren im Blute zu beziehen sein. Es ist übrigens durchaus einleuchtend, daß eine in ihrer exkretorischen Leistung geschädigte Niere den hochgradig harnfähigen Harnstoff leichter bewältigt als andere stickstoffhaltige »Extraktivstoffe«, derart, daß sich die letzteren im Blute und in den Geweben stauen. Eine solche Rückstauung von Extraktivstoffen tritt auch in den Versuchen von SOETBEER, BRADFORD u. a. nach totaler und partieller Nierenexstirpation deutlich zutage.

Es lag ja sicherlich nahe, die Urämie mit einer Kochsalzstauung im Organismus in Zusammenhang zu bringen, doch haben die vorliegenden Untersuchungen von RUMPF u. a. keinen sicheren Anhaltspunkt für die ausschlaggebende Bedeutung einer solchen geboten. Immerhin beachtenswert scheint mir dagegen der Gedanke, daß die Urämie möglicherweise mit einer Verschiebung des Salzgleichgewichtes im Organismus zusammenhängen könnte. Das Kochsalz in reinem Zustande besitzt nach den Beobachtungen von JAQUES LOEB eine hochgradige Giftigkeit, welche durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer Salze, wie z. B. des Kaliumchlorids und Calciumchlorids, aufgehoben wird. Da nun bei Nephritis die Ausscheidung des Kochsalzes angeblich hinter derjenigen der anderen Salze zurückbleibt, kann sich eine Störung des Salzgleichgewichtes ergeben, und da bei Urämieleichen eine Zunahme von NaCl, eine Abnahme von KCl und $CaCl_2$ gefunden worden ist, wäre immerhin daran zu denken, daß die Urämie mit einer solchen Gleichgewichtsverschiebung zwischen antagonistisch wirksamen Elektrolyten zusammenhängen könnte. Damit soll aber nicht etwa gesagt sein, daß dies wirklich der Fall ist.

Verschiebung des Salzgleichgewichtes.

Harnstoffretention und Reststickstoff bei Urämie.

Was nun die Harnstoffretention betrifft, kommt derselben für die Bildung nephritischer Ödeme keine Bedeutung zu; dagegen dürfte sie doch für das Auftreten der klinischen Urämie um so bedeutsamer sein. Die Normalwerte für Harnstoff scheinen zwischen 0,05—0,09 g im Liter Blutserum zu liegen. Werte von 1—2 g Harnstoff im Liter sollen schon prognostisch ungünstig sein; Werte von mehr als 2 g werden höch-

[1]) l. c.
[2]) DORNER, Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 113, S. 342.
[3]) E. BECHER (Med. Klinik Halle), Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 145, S. 383; 1925, Bd. 148, S. 159 und zahlreiche weitere Veröffentlichungen.
[4]) Nach Enteiweißung mit Phosphorwolframsäure nach MESSINGER-SPIRO.
[5]) W. STEPP (Gießen), Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 120. — ASHER-SPIROS Ergebn. d. Physiol. 1921, Bd. 19.

stens einige Monate ertragen. In einem Falle sechstägiger Anurie fand sich gar 4,2 g im Liter. Bei chronischer Urämie geht die langdauernde Harnstoffanhäufung im Blute mit erhöhtem Eiweißzerfalle einher. In derartigen Fällen dürfte eine Einschränkung eiweißhaltiger Nahrung geboten sein[1]).

Die Literaturangaben über den Reststickstoff[2]) bei Nephritiden mit Urämiegefahr sind nicht einheitlich. Die Norm ist, wie erwähnt, 25 bis höchstens 60 Milligramm N auf 100 ccm Serum. Mehr als 150 mg geben sicherlich schlechte Prognose[3]). Werte über 120 mg in 100 ccm Serum bedeuten Urämiegefahr[4]). Bei akuten Glomerulonephritiden kommt einem Anstiege des Rest-N keine so üble Vorbedeutung zu wie bei chronischen Nierenprozessen. In der Literatur finden sich Werte bis 300 mg verzeichnet. Nach HOHLWEG[5]) führen einseitige Nierenerkrankungen zu keiner Erhöhung des Rest-N. Nach Exstirpation einer Niere sind die Werte nach 4 bis 6 Wochen wieder normal. Werte von mehr als 100 mg in 100 ccm Serum, verbieten die Operation, da auch die andere Niere bereits schwere Veränderungen aufweisen muß.

Man wird, wenn man in der Urämiefrage weiterkommen will, sich vor kritikloser Phantasterei ebenso zu hüten haben wie vor einer allzu ängstlich-pedantischen Betrachtungsweise, welche, aus Furcht vor der Möglichkeit eines künftigen Irrtumes, lieber in der Gewißheit der gegenwärtigen Unkenntnis verweilt. Es kommt hier, wie überall, eben darauf an, den goldenen Mittelweg ausfindig zu machen.

---

1) D. KLINKERT, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1915, Malys Jahresber. Bd. 45, S. 328.

2) **Literatur über Rest-N unter pathol. Verhältnissen:** P. MORAWITZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 104—107.

3) R. UHLMANN (Jüd. Krankenh. Berlin), Würzburger Abhandl. prakt. Med. 1920, Bd. 20.

4) H. FISCHER (Stuttgart), Arch. f. klin. Med. 1925, Bd. 146, S. 233.

5) HOHLWEG (Gießen), Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. Bd. 28, S. 459.

XLV. Vorlesung.

Proteolytische und peptolytische Organ- und Blutfermente.

Nachdem wir uns in den letzten Vorlesungen mit den Vorgängen der Eiweißverdauung im Magen und im Darme und der Eiweißsynthese im Organismus beschäftigt haben und uns in den nächsten Vorlesungen mit den Schicksalen der letzten stickstoffhaltigen Bruchstücke des Eiweißmoleküles im intermediären Stoffwechsel beschäftigen werden, möchte ich die heutige Vortragsstunde den eiweißverdauenden Organfermenten widmen. So mag denn die Betrachtung jener geheimnisvollen Vorgänge, die man unter dem Schlagworte »Autolyse« zusammenzufassen pflegt, dazu dienen, die große Lücke teilweise auszufüllen oder, richtiger gesagt, zu maskieren, welche sich zwischen die beiden Phasen der Stoffwechselvorgänge schiebt. Ich sagte Ihnen, daß wir die Bruchstücke des Eiweißmoleküles meist in demselben Momente aus den Augen verlieren, wo sich die Resorption derselben durch die Darmwand vollzieht und erst, wenn die Endprodukte des Stoffwechsels sich anschicken, den Körper zu verlassen, vermögen wir ihre Spur wieder aufzufinden. Was dazwischen liegt, ist das unerforschte, in tiefes Dunkel gehüllte Gebiet des intermediären Stoffwechsels. Gerade die Hoffnung, einen Ausschnitt desselben von einem Punkte aus wie mit dem Lichtkegel einer Projektionslampe beleuchten zu können, war es, welche dem Studium der Autolyseerscheinungen sein besonderes Interesse geliehen hat. Sind auch diese Hoffnungen, vorläufig wenigstens, kaum in Erfüllung gegangen, so ist all dieses rätselhafte Geschehen doch immerhin interessant genug, um eine Weile unsere Aufmerksamkeit festhalten zu können.

Bereits im Jahre 1890 hat Ernst Salkowski die Vorgänge postmortaler Selbstverdauung (»Autodigestion«) in tierischen Geweben beschrieben. Er bemerkte, daß z. B. in einem in Chloroformwasser suspendierten Organbrei Selbstverdauungsvorgänge sich vollziehen, bei denen koagulable Eiweißkörper verschwinden und deren Bruchstücken Platz machen. Doch erst seitdem, zehn Jahre später, Martin Jacoby [1]) im Laboratorium Hofmeisters die Beziehungen derartiger Erscheinungen zu verschiedenen physiologischen und pathologischen Vorgängen genauer untersucht hatte, sind dieselben Gegenstand allgemeinerer Aufmerksamkeit geworden. Seit dieser Zeit ist die »Autolyse« (— diese von Jacoby eingeführte Bezeichnung hat sich inzwischen vollkommen eingebürgert —) nicht mehr vom physiologisch-pathologischen Forschungsrepertoire verschwunden. Wir wollen jetzt den Versuch machen, uns in möglichst sachlicher Weise darüber Klarheit zu verschaffen, was dabei eigentlich »herausgekommen« ist.

---

[1]) M. Jacoby (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 30, S. 149, 174.

Die Autolyse ein komplexer Vorgang.

Wir müssen uns vergegenwärtigen, daß die Vorgänge der Selbstverdauung schon deswegen von recht verwickelter Natur sind, weil es sich hier nicht etwa um Wirkungsäußerungen eines einzelnen Enzymes, vielmehr zahlreicher Fermente handelt; wir sehen dabei die eiweißspaltenden »Tryptasen« gleichzeitig mit »Erepsinen« (welche die größeren Bruchstücke des Proteinmoleküles gänzlich zertrümmern), mit »Arginasen«, mit ammoniakabspaltenden »Desamidasen«, mit nukleinspaltenden »Nukleasen«, mit den geheimnisvollen »Oxydasen« und sicherlich noch vielen anderen Fermenten, von denen wir noch nicht einmal den Namen wissen, an der Arbeit. Wir dürfen uns also auch nicht weiter darüber wundern, daß wir bei der Untersuchung von Autolysegemengen eine ziemlich »gemischte Gesellschaft« vorfinden: neben den typischen Spaltungsprodukten der Eiweißkörper und Nukleinsäuren und neben Derivaten derselben (wie z. B. dem Guanidin, dem Tetramethylendiamin und der Aminobuttersäure) treffen wir da auch noch verschiedene Produkte (wie Milchsäure, Bernsteinsäure, flüchtige Fettsäuren) an, deren Herkunft keineswegs eindeutig erscheint[1]).

Schwierigkeit der Antisepsis bei Autolyseversuchen.

Dazu gesellt sich aber noch eine sehr große Schwierigkeit, nämlich die, bei Versuchen dieser Art die Antisepsis zu wahren. Man hat diese Schwierigkeit, namentlich dank den Bemühungen SALKOWSKIS und seiner Schüler[2]), einigermaßen kennen und überwinden gelernt. Wird z. B. ein Organ in sehr feiner Verteilung in einem gleichzeitig mit Chloroform und Toluol wirklich gesättigten Medium der Selbstverdauung überlassen, so darf man wohl darauf rechnen, den unerbetenen Besuch der Bazillen fernzuhalten. Man hat das aber keineswegs immer so genau genommen und war vielfach in der Meinung befangen, daß, wenn man einem dicken Organbrei einige Tropfen Toluol oder einige Thymolstückchen zugesetzt hat, man ihn dann ruhig für einige Monate in den Brutofen stellen dürfe und daß durch einen solchen symbolischen Akt (denn viel anders war das wirklich nicht) die Gefahr einer Bakterieninvasion mit Sicherheit und für alle Zeiten beseitigt sei. Daß unter solchen Bedingungen die »Entdeckungen« in der Literatur ebenso fröhlich gediehen und sich vermehrten, wie die Mikroorganismen in den zugehörigen Töpfen und Büchsen, ist einleuchtend. Aber auch dort, wo man derartige grobe Versuchsfehler zu vermeiden wußte, kam man sicherlich vielfach mit Mikroorganismen in Konflikt. So hat z. B. H. C. JACKSON[3]) darauf aufmerksam gemacht, daß auch mit der größten Vorsicht frisch entnommene Hundelebern meist nicht absolut steril sind, sondern einen anaëroben, dem Heubazillus ähnlichen, nicht auf den gewöhnlichen Nährböden, wohl aber auf »sterilen« Organen wachsenden Mikroorganismus enthalten. JACKSON ist der Meinung, daß das Auftreten von Bernsteinsäure, Wasserstoff und Schwefelwasserstoff, wie es z. B. MAGNUS-LEVY bei der »aseptischen« Autolyse beobachtet und zu der Entstehung von Kohlehydraten und Fetten im Organismus in Beziehung gebracht hat, auf der Gegenwart von Mikroorganismen in den Autolysegemengen beruhte. So sehen wir uns denn auch hier vor das unleidliche, an allen Ecken und Enden der Fermentchemie auftauchende Dilemma gestellt: entweder den normalen physiologischen Ablauf der Vorgänge durch die Gegenwart von Desinfektionsmitteln zu stören, welche auch für die Enzyme naturgemäß nicht indifferent sein können; — oder aber die Gefahr einer Bakterieninvasion mit in den Kauf zu nehmen.

---

[1]) Vgl. A. MAGNUS-LEVY (Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 2, S. 261). — S. ISAAK (Labor. F. Hofmeister), Inaug.-Diss., Straßburg 1904. — M. SCHENK (Physiol. Inst. Marburg), Wochenschr. f. Brauerei 1905, Nr. 16, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 519. — P. A. LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 393; Amer. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 11, S. 437; 1904, Bd. 12, S. 276.

[2]) E. SALKOWSKI, YOSHIMOTO, KIKKOJI u. a. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 63, S. 109, 1036.

[3]) H. C. JACKSON, Journ. of Med. Research. 1909, Bd. 21, S. 281.

Ist die Autolyse die Fortsetzung eines vitalen Vorganges?

Man hätte nun auf diese wenig erquicklichen Dinge sicherlich nicht so viel Mühe und Sorgfalt verwandt, wenn man nicht der Meinung gewesen wäre, hier ein Stück des intermediären Stoffwechsels aus den dunklen Tiefen des lebenden Organismus hinter die durchsichtige Wand des Reagensglases übertragen zu können. Man hat also in den Erscheinungen postmortaler Selbstverdauung die Fortsetzung eines normalen vitalen Vorganges, nämlich des physiologischen Eiweißabbaues in der lebenden Zelle sehen wollen. Wir müssen uns zunächst Klarheit darüber zu verschaffen suchen, ob eine derartige Auffassung berechtigt ist oder nicht[1].

Da muß denn vor allem darauf hingewiesen werden, daß durch ABDERHALDENS zahlreiche Untersuchungen[2] das Vorkommen von peptidspaltenden Fermenten in frischen Preßsäften aus Leber, Muskeln, Nieren und anderen Organen sichergestellt worden ist. Die Untersuchungen sind teils an reinen Polypeptiden (wie Leuzylleuzin, Glyzylalanin) teils an einem tyrosinreichen Pepton aus Seide durchgeführt worden.

Besonders bedeutsam für die vorliegende Frage scheinen mir aber die Untersuchungen zu sein, die mein Freund ERNST P. PICK[3] mit HASHIMOTO etwa vor einem Jahrzehnte im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführt hat und welche den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Tiere betreffen. Werden Meerschweinchen durch Injektion eines Bruchteiles eines Kubikzentimeters Pferdeserum »sensibilisiert«, so steigt nach einigen Tagen der Gehalt der Leber an unkoagulablem Stickstoffe erheblich an, was anscheinend als der Ausdruck einer intravitalen Autolyse anzusehen ist. Unglaublich kleine Mengen Pferdeserums — $^1/_{1000}$ ccm mit einem Gehalte von $^1/_{10000}$ g Serumeiweiß — genügen bereits, um einen derartigen Vorgang auszulösen, der etwa ein Viertel der Leber betreffen kann und wobei die Menge des zerfallenden Eiweiß drei- bis fünftausendmal größer sein kann, als die eingeführte Menge. Ähnlich wie am lebenden Tiere gelingt es auch an Organbreiversuchen, eine Steigerung der Leberautolyse bei sensibilisierten Tieren nachzuweisen[4].

Bedeutung der Autolyse für pathologische Vorgänge.

Die Frage der Bedeutung der Autolyse für physiologische Vorgänge ist noch durchaus ungeklärt. Nach dem unbehaglichen Gefühle des Wandelns über den schwankenden Grund eines Moorlandes empfinden wir festen Boden unter unseren Füßen doppelt dankbar und einen solchen betreten wir, sobald wir uns der Frage der Bedeutung der Autolyse für pathologische Prozesse[5]) zuwenden.

Ein wichtiges Beispiel eines sich offenbar bereits im lebenden Körper vollziehenden autolytischen Vorganges haben wir durch MARTIN JACOBYS Untersuchungen im Verhalten der Leber bei der Phosphorvergif-

---

1) **Literatur über die physiologische Bedeutung autolytischer Vorgänge:** M. JACOBY, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 225—229 und Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 2 I, S. 175—182. — E. SALKOWSKI, Deutsche Klinik 1907, Bd. 11, S. 147—182. — H. M. VERNON (Oxford), Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S. 147—158. — J. WOHLGEMUTH, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 180/181. — C. OPPENHEIMER. Die Fermente, 1910, 3. Aufl., S. 242—252. — O. v. FÜRTH, Probleme II, 1913, S. 77—83. — Vgl. dort auch die Literatur über desamidierende Organfermente. — P. LEVENE und G. M. MEYER (Journ. of biol. Chem. 1914, V. 16) haben bei streng aseptischer Autolyse eine Desamidierung von Aminosäuren durch Leukozyten und durch die Niere ganz vermißt.

2) Vgl. die Literatur bei OPPENHEIMER, Fermente, 1925, 5. Aufl., S. 880/881.

3) M. HASHIMOTO und E. P. PICK, Arch. f. exper. Path. 1916, Bd. 76, S. 89.

4) E. P. PICK und M. HASHIMOTO, Zeitschr. f. Immun. Forsch. 1914, Bd. 21, S. 237.

5) **Literatur über die Bedeutung der Autolyse für pathologische Vorgänge:** H. G. WELLS, Chem. Pathol. 1925, 5. Edit., p. 75—90.

tung[1]) kennen gelernt und ganz Ähnliches gilt offenbar für die (der Phosphorintoxikation in ihren Erscheinungen so ähnliche) akute gelbe Leberatrophie[2]). Bei beiden Vorgängen gewinnt man den Eindruck, daß ein toxisches Agens die Leberzellen in ihrer Vitalität geschädigt habe und daß die autolytischen Fermente nun freie Hand bekommen, um »das Totengräberwerk zu vollführen«. Es scheint, daß dabei die Eiweißkörper an basischen Bestandteilen (insbesondere an Arginin) verarmen[3]) und man hat dies so gedeutet, daß der basische Anteil des Proteinmoleküls relativ beweglich ist und beim Zerfalle des letzteren schneller verloren geht[4]). Schreitet der Abbau dann weiter fort, so können die letzten Bruchstücke, die Aminosäuren, in solcher Menge in den Kreislauf gelangen, daß ihre Anhäufung im Blute und ihre Ausscheidung durch den Harn höchst auffällig wird. Die Steigerung der Autolyse ist bei derartigen Vorgängen sicherlich nicht auf die Leber beschränkt, wenngleich sie dort am auffälligsten zutage tritt. So hat man Veränderungen der Blutbeschaffenheit bei der Phosphorvergiftung (Abnahme des Fibrinogens und der Blutgerinnbarkeit) mit autolytischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht. P. SAXL hat im Wiener physiologischen Institute den Nachweis erbracht, daß gelber Phosphor, auch wenn er mit abgestorbenen Organen in Berührung gebracht wird, die Autolyse steigert und, indem er dadurch ein histologisches Sichtbarwerden schon vorhandenen Fettes bewirkt, das Bild einer scheinbaren »Zellverfettung« hervorruft[5]).

Es gibt sicherlich außer dem Phosphor noch viele andere toxische Agentien, welche die Autolyse zu steigern vermögen. So fand H. G. WELLS[6]) weitgehende autolytische Veränderungen in der Leber eines an Chloroformvergiftung gestorbenen Mannes. Es wird uns dies durch eine im Laboratorium von H. H. MEYER ausgeführte Untersuchung[7]) verständlich, aus der hervorgeht, daß die verschiedensten Narkotika in flüssigem und dampfförmigem Zustande die Organautolyse zu beschleunigen und zu verstärken vermögen; es hängt dies offenbar mit den lipoidlösenden Eigenschaften derartiger Substanzen, welche die Permeabilitätsverhältnisse innerhalb des Protoplasmas weitgehend verändern, zusammen.

Bemerkenswert ist es auch, daß L. HESS und P. SAXL[8]) die Beobachtung, daß die Organautolyse bei Zusatz von Diphtherie- und Tetanustoxin sowie von Tuberkulin (nach einer Periode der Hemmung) gesteigert erscheint, mit einer Beeinflussung des Eiweißabbaues durch Toxine in Zusammenhang bringen wollten. Eine Erweiterung derartiger Beobachtungen wäre sehr erwünscht, um festzustellen, inwieweit dieselben wirklich mit

---

[1]) M. JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 30, S. 174. — O. PORGES und E. PRIBRAM, Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 20.

[2]) C. NEUBERG und P. F. RICHTER, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 14. — A. E. TAYLOR, Journ. of Med. Research. 1902, Bd. 8, S. 424; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 34, S. 580. — H. G. WELLS, Journ. of exper. Med. 1907, Bd. 9, S. 627.

[3]) A. KOSSEL, Berliner klin. Wochenschr. 1904, S. 1065. — A. J. WAKEMAN (Labor. von Kossel, Heidelberg und Herter, New York), Journ. of exper. Med. 1905, Bd. 7, S. 292. — H. G. WELLS, l. c.

[4]) J. WOHLGEMUTH, Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 1, S. 161.

[5]) P. SAXL, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 447 (ausgef. u. Leit. von O. v. Fürth im physiol. Inst. d. Wiener Univ.).

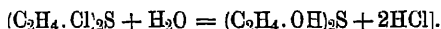
[6]) H. G. WELLS (Chicago), Journ. of biol. Chem. 1909, Bd. 5, S. 129.

[7]) R. CHIARI (Labor. H. H. Meyer, Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S. 255.

[8]) L. HESS und P. SAXL (Klinik v. Noorden, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1908, Bd. 21, S. 248; vgl. auch A. BARLOCCO, Pathologica Bd. 2, S. 195, zit. n. Jahresbericht f. Tierchem. 1910, Bd. 40, S. 887.

der Toxinwirkung als solcher, nicht aber mit Nebenumständen zusammen hängen.

Die greulichen Kriegserfahrungen mit »Kampfgasen« (wie Phosgen, Chlorpikrin und Senfgas) hat auch hier die Menschheit um manche Erkenntnis bereichert, auf die sie gewiß herzlich gerne verzichtet hätte. So hat man z. B. die durch Senfgasvergiftung bewirkten Organatrophien im Sinne einer durch Säuerung ausgelösten überstürzten intravitalen Autolyse gedeutet[1]). [Das Senfgas oder Dichloräthylsulfid zerfällt nämlich mit Wasser leicht unter Salzsäurebildung:

$$(C_2H_4 . Cl)_2S + H_2O = (C_2H_4 . OH)_2S + 2HCl].$$

Bedeutung der Autolyse für regressive Veränderungen im Organismus.

Damit ist die Bedeutung autolytischer Vorgänge für pathologische Prozesse noch lange nicht erschöpft. FRIEDRICH v. MÜLLER hat gemeinsam mit O. SIMON die Bedeutung der Autolyse für die Verflüssigung und Resorption pneumonischer Exsudate nachgewiesen[2]), und man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß überall dort, wo sich die Resorption von Gewebsteilen, organisierten Exsudaten, Neubildungen, Fibringerinnseln, implantierten Geweben u. dgl. innerhalb des lebenden Organismus vollzieht, die Autolyse eine große Rolle spielt. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit erwähnt, daß man Grund hat, auch physiologische Rückbildungsvorgänge, wie die Involution des Uterus im Wochenbette, zu den Vorgängen der Selbstverdauung in Beziehung zu bringen. Es sind dies alles Dinge von so hervorragender praktischer Bedeutung, daß es, im Grunde genommen, erstaunlich scheint, wie wenig man über dieselben weiß.

Wenn sich ausgedehnte autolytische Vorgänge innerhalb des lebenden Körpers vollziehen, kann eine Überschwemmung des Körpers mit den autolytischen Verdauungsprodukten die natürliche Folge sein. Von diesem Gesichtspunkte aus ist das Auftreten von Albumosen im Harne nach Lösung pneumonischer Exsudate, bei großen Abszessen, sowie bei Erweichungsvorgängen in Tumoren nicht ohne Interesse. Man hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn man in einem Hinterbeine eines Kaninchens durch Umschnürung die Zirkulation für einige Stunden unterbricht, nach Wiederherstellung derselben sich allerhand Störungen bemerkbar machen (Dyspnoe, Pulsbeschleunigung u. dgl.), welche vielleicht darauf bezogen werden können, daß Produkte autolytischer Veränderungen in den Kreislauf gelangen. Es ist sehr wohl möglich, daß die »Autointoxikation« infolge Resorption von Produkten regressiver autolytischer Veränderungen auch in der menschlichen Pathologie eine bedeutsame Rolle spielt (— ich erinnere Sie nur an das Schlagwort »Resorptionsfieber« —), trotzdem wir darüber wenig Positives wissen. Ich könnte mir z. B. sehr wohl vorstellen, daß es für den Organismus nicht gleichgültig ist, wenn er mit Cholin und gewissen Umwandlungsprodukten desselben, welche bei autolytischer Spaltung der Organlezithide entstehen könnten, überschwemmt wird (wenngleich wir allerdings andererseits wissen, daß die Verdauungsprodukte dieser letzteren, wenn sie die Darmwand passiert haben, harmlos sind.)

Autolytische Vorgänge dürften weiterhin auch insofern von großer pathologischer Bedeutung sein, als gewisse bakterielle Endotoxine, wie

---

1) LILLIE, CLOWES and CHAMBERS, Journ. of Pharm. 1919, Vol. 14, p. 75.

2) F. MÜLLER, Verh. des 20. Kongr. f. innere Med. 1902, S. 192. — O. SIMON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 70, S. 604.

z. B. diejenigen der Typhus- und Choleraerreger, anscheinend erst dann zur Wirkung gelangen, wenn sie beim Zerfalle der Bakterienleiber in Freiheit gesetzt werden. Daß der in Hofmeisters Laboratorium beobachteten antibakteriellen und antitoxischen Wirksamkeit von Organautolysaten[1]) (— so wirkt z. B. das Autolysat von Lymphdrüsen dem Tetanustoxin gegenüber entgiftend —) einige Bedeutung zukommt, scheint mir sehr wahrscheinlich.

In nekrotischen Herden führt die Autolyse, wie H. GIDEON WELLS eingehend studiert hat, zum Zerfall von Nukleoproteiden unter Freiwerden von Nukleinsäuren. Im Gehirne bewirkt die Autolyse den Zerfall von Phosphatiden unter Freiwerden von Lezithin und Cholin. Bei der tuberkulösen Verkäsung soll die Autolyse in den Hintergrund treten, weil die Toxine angeblich die autolytischen Gewebsfermente töten und die Bazillen selbst arm an proteolytischen Endofermenten sind. Erst wenn Leukozyten in den Verkäsungsherd eindringen und ihre peptolytischen Fermente mitbringen, kommt es zu einer Erweichung der verkästen Masse.

Proteolytische Leukozytenfermente.

Man hat im Laufe der letzten Jahre einer besonderen Art der autolytischen Fermente, nämlich den proteolytischen Leukozytenfermenten und ihrer Beziehung zu Eiterungsvorgängen mit Recht besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Art, wie bei diesen letzteren die Gewebseinschmelzung fortschreitet und die, schon für den Laien auffällige, »fressende« Wirkung des Eiters benachbarten Geweben gegenüber mußte den Gedanken an eine Mitbeteiligung fermentativer Prozesse zweifellos nahelegen. Tatsächlich könnten bei einem Eiterungsvorgange die verdauenden Fermente der Leukozyten, der Bakterien, des Blutplasmas sowie der zerfallenden Gewebszellen im Spiele sein[2]). Die Bedeutung der einzelnen Faktoren wird natürlich schwer abzugrenzen sein. So soll angeblich die (im Vergleiche zu Streptokokken) größere Neigung von Staphylokokkeninfektionen, in Eiterung übergehen, mit einer geringeren proteolytischen Wirksamkeit der ersteren zusammenhängen[3]). Anscheinend nicht mit Unrecht wird den weißen Blutkörperchen eine besonders intensive verdauende Kraft zugeschrieben. Dabei sollen die polynukleären Leukozyten den mononukleären überlegen sein, die Lymphozyten dagegen kaum eine proteolytische Wirksamkeit entfalten[4]). Der Gehalt von Organen und Körperflüssigkeiten an proteolytischen Enzymen ist nach den Untersuchungen JOCHMANNS u. a. in hohem Grade von ihrem Leukozytengehalte abhängig. So soll Lymphdrüsengewebe, Milz, Knochenmark, ebenso wie das Blut bei myeloider Leukämie, das Gewebe tuberkulöser Drüsen bei Mischinfektionen und Kokkeneiter beim Verweilen auf einer Löfflerplatte im Brutschranke seine verdauende Kraft durch Dellenbildung offenbaren. Dagegen soll normales Lymphdrüsengewebe, ebenso

---

[1]) CONRADI, Hofmeisters Beitr. 1901, Bd. 1, S. 193. — L. Blum, Ebenda 1904, Bd. 5, S. 142.

[2]) Vgl. H. G. WELLS, Chem. Pathol. 1907, S. 93.

[3]) KNAPP, Zeitschr. f. Heilk. (Chirurgie) 1902, Bd. 23, S. 236.

[4]) **Literatur über Leukoproteasen und Antileukoproteasen:** C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 1910, 5. Aufl., S. 878; vgl. insbesondere die Arbeiten von OPIE und BARKER, JOCHMANN und MÜLLER und ihren Mitarbeitern (ZIEGLER, LOCKEMANN, KANTAROWITSCH, KOLACZEK), sowie auch: M. FIESSINGER und P. L. MARIE, Journ. de Physiol. 1909, Bd. 11, S. 613. — M. FIESSINGER et CLOGNE, Ann. de med. 1917, Vol. 4. — JOBLING and STROUSE, Journ. exper. Med. 1912, Vol. 16, p. 270. — WIENS, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 15. — JOCHMANN, Knolle-Wassermanns Handb. 1912, Bd. 2, S. 1301.

wie solches bei lymphatischer Leukämie und rein tuberkulöser Eiter unwirksam sein. Man hat der in schwach alkalischer Lösung wirksamen typischen Leukoprotease ein in saurer Lösung wirksames Ferment der Mononukleären gegenüberstellen wollen. Man hat sich ferner bemüht, das Ferment durch Fällung des Autolysates von Eiter, Milch, Knochenmark u. dgl. mit Alkohol, Lösen des Niederschlages in verdünntem Glyzerin u. dgl. »darzustellen« und vom Trypsin zu unterscheiden. Man hat sogar versucht, das proteolytische Leukozytenferment »quantitativ zu bestimmen«, indem man die weißen Blutzellen aus Natriumzitratblut abzentrifugierte, in Wasser in Lösung brachte, ihr Ferment auf eine Kaseinlösung einwirken ließ und das Verschwinden des Kaseins mit Hilfe eines spezifisch präzipitierenden Serums nachwies. Ich brauche wohl nicht besonders auf die große Unsicherheit hinzuweisen, die allen derartigen Versuchen naturgemäß innewohnt.

Einfluß äußerer Faktoren auf die Autolyse.

Die Studien über die Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren verdienen schon von praktischen Gesichtspunkten aus unser volles Interesse. Ich will versuchen, aus der Fülle einschlägiger Literatur[1]) dasjenige was mir für uns am interessantesten scheint, ganz kurz hervorzuheben.

Wir erfahren, daß die Autolyse, welche auch bei der natürlichen Reaktion der tierischen Säfte einsetzen kann, durch geringe Mengen von Säure und sogar auch schon durch eine so schwache Säure, wie es die Kohlensäure ist, ganz erheblich verstärkt wird. Es ergibt sich daraus die Folgerung, daß sich die Autolyse in einem Abhängigkeitsverhältnisse von der intravitalen und postmortalen Säureanhäufung in den Geweben befindet; so soll z. B. die geringfügige Autolyse embryonaler Organe mit dem geringen Säurebildungsvermögen solcher zusammenhängen. Es ist der Gedanke geäußert worden, der vermehrte Gewebseiweißzerfall bei asphyktischen Zuständen könnte mit einer gesteigerten Autolyse infolge von Kohlensäureanhäufung zusammenhängen.

Unzählige ältere Untersuchungen über die Beeinflussung der Autolyse durch Salze von Alkalien, Erdalkalien und Schwermetallen, Alkaloide und chemische Agentien der verschiedensten Art erscheinen heute nur mehr von zweifelhaftem Werte, da bei ihnen die Wasserstoffionenkonzentration nicht ausreichend berücksichtigt worden ist. Eine moderne Versuchsanordnung erfordert unbedingt das Arbeiten mit gepufferten Autolyseansätzen. So hat, um nur wenige Beispiele anzuführen, Rona gefunden, daß Calciumchlorid bei einem p_H von 3.8 in schwachen Konzentrationen (n/5—n/10) die Autolyse fördert, in mittleren (n/2—n/5) unwirksam ist, in größeren Konzentrationen (n/1—n/2) aber hemmt. Das Arsen fördert nach Laquer in sehr kleinen Konzentrationen die Autolyse, in größeren hemmt es. Das Chinin im optimalen p_H - Milieu bei m/7000 - Konzentrationen fördert; bei m/700 hemmt es u. dgl. m.

Sehr beachtenswert scheint mir die (durch die Beobachtungen von Ascoli festgestellte) autolysefördernde Wirkung von kolloidalen Metallen zu sein. Eine Mitteilung von C. Neuberg und Caspari hat großes Aufsehen erregt, welche über Erfolge berichtet haben, die bei der Behandlung des Mäusekrebses mit kolloidalen Schwermetallen erzielt worden sind. Es wurde so eine auffallend schnelle Erweichung und Verflüssigung von Geschwulstmassen erzielt und in einer Reihe von Fällen eine wirkliche Geschwulstzerstörung anscheinend ohne Lebensgefährdung der Versuchstiere herbeigeführt (vgl. Vorl. 40, S. 581). Wir wollen uns die Freude an diesem schönen Erfolge nicht durch die Erkenntnis verderben lassen, daß die Mäusekarzinome ganz unvergleichlich gutartiger sind, als derartige Neoplasmen beim Menschen, (wie sich denn auch Wassermann, als er über ähnliche, im Tierversuche mit Selenpräparaten erzielte Erfolge berichtete, gegen eine Übertragung derselben auf die menschliche Therapie ausdrücklich verwahrt hat).

[1]) **Literatur über die Beeinflussung der Autolyse durch äußere Faktoren:** W. Lipschitz, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 2, S. 628—639. — G. Wells, Chem. Pathol. 1925, 5. Edition, p. 66—75. — Vgl. auch: O. v. Fürth, Probleme II, 1913, S. 87—90.

Daß wir unter den Mitteln, welche die Autolyse zu steigern vermögen, neben dem Radium und den Röntgenstrahlen, von deren Bedeutung für die Therapie der Geschwülste schon früher die Rede war, auch zwei große Wohltäter der Menschheit, das Quecksilber und das Jod, finden, gibt immerhin zu denken: Sollte die so millionfach bestätigte günstige Beeinflussung luetischer Prozesse durch die genannten Mittel mit einer Steigerung der Autolyse zusammenhängen? Die vorliegenden spärlichen Beobachtungen berechtigen uns noch keineswegs, einen derartigen Schluß zu ziehen. Als Fingerzeig für weitere Forschungen dürften sie aber immerhin Beachtung verdienen.

Unter den Agentien, welche unter günstigen Bedingungen die Autolyse fördern, wäre noch der (schon erwähnte) Phosphor zu nennen, ferner der kolloidale Schwefel (letzterer wohl infolge Entwickelung von Schwefelwasserstoff) sowie verschiedene Narkotika (s. o.).

Als Antiseptika beim Ansatze von Autolysenversuchen muß man solche Agentien wählen, welche das Bakterienwachstum hemmen, ohne die autolytischen Fermente allzuschwer zu schädigen. Man pflegt Chloroform, Formaldehyd, Salizylsäure, Toluol, Thymol, Natriumfluorid, Borsäure, auch wohl Senföl zu diesem Zwecke zu verwenden. Ich für meine Person pflege, wie das vielfach geübt wird, am liebsten so vorzugehen, daß ich das feingehackte Organ in einer Dose mit eingeschliffenem Stöpsel etwa in der 5—10fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung (oder einer entsprechend gewählten Pufferlösung) suspendiere und sodann reichlich sowohl Toluol, als auch Chloroform hinzufüge. Das letztere sinkt zu Boden, das erstere schwimmt an der Oberfläche und schützt die Suspension vor dem Eindringen von Mikroorganismen. Wenn man durch häufiges Umschütteln und Ersatz der verdampften Substanzen dafür sorgt, daß das Gemenge jederzeit sowohl mit Toluol als auch mit Chloroform wirklich gesättigt bleibt, kann man darauf rechnen, dasselbe auch nach langdauerndem Verweilen im Brutofen meist steril zu finden.

Nachweis proteolytischer Organfermente mit Hilfe von Glyzyltyrosin, Seidenpepton und Glyzyltryptophan.

Weiterhin möchte ich Ihnen einiges von den methodischen Fortschritten, die wir ABDERHALDEN auf diesem Gebiete verdanken, erzählen. So beruht eine brauchbare Methode des Nachweises peptolytischer Organfermente darauf, daß man diese auf die Lösung eines Polypeptides einwirken läßt, das, wie das Glyzyltyrosin oder ein bestimmtes Seidenpepton, eine schwerlösliche Aminosäure enthält. Wird die zu prüfende Fermentlösung oder auch ein Schnitt durch ein Organ in eine 25prozentige Seidenpeptonlösung eingebracht und unter Toluolzusatz im Brutschranke belassen, so verrät sich die Anwesenheit des Fermentes schon nach einigen Stunden durch Abscheidung von Tyrosin. Ein anderes Verfahren, das sich sogar auch zu mikrochemischen Zwecken brauchbar erwiesen hat, beruht darauf, daß tryptophanhaltige Polypeptide, wie z. B. das Glyzyltryptophan, mit Bromwasser nicht direkt, sondern erst nach Freiwerden des Tryptophans eine Violettfärbung geben.

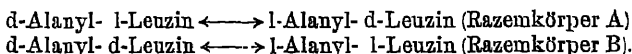
Optische Methode.

Besondere Erfolge hat jedoch auf diesem Gebiete die von EMIL FISCHER und ABDERHALDEN eingeführte »optische Methode« zu verzeichnen. Dieselbe gestattet bei Verwendung eines entsprechend empfindlichen Polarisationsapparates, den Verlauf der Spaltung optisch-aktiver Polypeptide von Stufe zu Stufe zu verfolgen und genau zu ermitteln, in welcher Reihenfolge die einzelnen Bausteine aus dem Gefüge kompliziert gebauter Polypeptide herausgelöst werden. Ein Beispiel wird Ihnen dies verständlich machen[1]). Das Tripeptid d-Alanyl-glyzyl-glyzin weist in wäßriger Lösung eine spezifische Drehung von $+30^\circ$ auf. Dasselbe kann in d-Alanin einerseits und Glyzylglyzin andrerseits zerfallen. Das erstere weist nur eine Drehung von $+2{,}4^\circ$ auf, das letztere aber ist optisch inaktiv; diese Spaltung wird sich daher durch ein rasches Absinken des Drehungsvermögens verraten. Anders dagegen, wenn die Spaltung derart verläuft, daß einerseits Glykokoll, andrerseits d-Alanylglyzin entsteht. Da dieses letztere eine sehr hohe spezifische Drehung von $+50^\circ$ aufweist,

[1]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl., 1909, S. 265, 626.

wird ein derartiger Spaltungsvorgang optisch in einem Ansteigen des Drehungsvermögens zum Ausdrucke gelangen.

Emil Fischer und Abderhalden haben die wichtige Tatsache ermittelt, daß razemische Polypeptide von proteolytischen Fermenten assymetrisch gespalten werden. Betrachten Sie ein Dipeptid $NH_2.\overset{*}{C}H(R).CO-NH.\overset{*}{C}H(R').COOH$, so finden Sie zwei assymetrische Kohlenstoffatome darin. Daraus folgt, den bekannten, von van 't Hoff entwickelten Grundsätzen entsprechend, die Existenz von vier Isomeren, von denen sich je zwei zu zwei Razemkörpern gruppieren; also z. B.:

d-Alanyl- l-Leuzin ⟷ l-Alanyl- d-Leuzin (Razemkörper A)
d-Alanyl- d-Leuzin ⟷ l-Alanyl- l-Leuzin (Razemkörper B).

Es hat sich nun herausgestellt, daß die beiden Razemkörper Pankreassaft gegenüber ein durchaus verschiedenes Verhalten aufweisen. Nur derjenige von beiden wird gespalten, welcher die Kombination der in der Natur vorkommenden Aminosäuren d-Alanin und l-Leuzin enthält, also der Razemkörper A und dieser wird assymetrisch angegriffen, insofern nur die Verbindung d-Alanyl-l-Leuzin gespalten wird, während die Kombination l-Alanyl-d-Leuzin intakt bleibt. Es hat sich nun gezeigt, daß die in tierischen Organen enthaltenen proteolytischen Fermente ganz analog dem Fermente des Pankreassaftes wirken.

Hemmung proteolytischer Vorgänge durch die Gegenwart von Eiweißspaltungsprodukten.

Es ist eine seit langer Zeit bekannte Tatsache, daß die Wirkung proteolytischer Fermente durch die Anwesenheit von Eiweißspaltungsprodukten gehemmt wird. Es hat sich nun auch hier wiederum herausgestellt, daß gerade die in den Proteinen vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren es sind, denen die Fähigkeit zukommt, eine derartige Hemmungswirkung zu entfalten. Man erklärt dies in der Weise, daß diese Aminosäuren (und nur diese) das Ferment binden und so von seinem Angriffsobjekte, dem Eiweiß, ablenken. Man begreift so auch ohne weiteres, warum uns der Reagenzglasversuch durchaus kein treues Abbild der proteolytischen Vorgänge, die sich innerhalb des lebenden Organismus abspielen, zu geben vermag. Denn bei den letzteren, mögen sie sich nun innerhalb des Verdauungsschlauches oder in den Geweben abspielen, wird dafür gesorgt sein, daß die entstandenen Eiweißspaltungsprodukte dem weiteren Kontakte mit den proteolytischen Enzymen entzogen sind; die im Reagenzglase unvermeidlicherweise in Erscheinung tretende Hemmungswirkung wird also wegfallen.

Eine natürliche Verlangsamung proteolytischer Spaltungsvorgänge wird sich übrigens aus dem Umstande ergeben, daß ceteris paribus lange Ketten schneller angegriffen werden, als kurze; so wird also, bei gleichen Fermentmengen und gleichen molekularen Polypeptidkonzentrationen, ein Tetrapeptid rascher gespalten, als ein Tripeptid und dieses wiederum rascher als ein Dipeptid.

Klassifikation proteolytischer Fermente.

Der Ersatz hochmolekularer Eiweißkörper durch wohldefinierte Polypeptide ist dazu berufen, eine rationelle Klassifikation und Unterscheidung der proteolytischen Fermente anzubahnen. Wir wissen z. B. schon jetzt, daß das Pepsin keines der bisher dargestellten Polypeptide anzugreifen vermag, während das aktivierte Trypsin viele derselben, jedoch keineswegs alle spaltet; das Erepsin dagegen vermag auch Polypeptide zu zerlegen, die, wie das Glyzyl-glyzin, dem Trypsin Widerstand leisten. Vergegenwärtigen Sie sich, daß jede tierische und pflanzliche Zelle und jeder Zellenverband, vom Infusor und dem Bakterium angefangen bis zu den hochdifferenzierten Organen des Menschen hinauf, ein chemisches Laboratorium darstellt, das den Schauplatz proteolytischer Vorgänge in

tausendfach variierter Form bildet! In wie roher Form hat man früher dieselben zu klassifizieren versucht! Wie oftmals habe ich mich z. B., als ich vor 25 Jahren damit beschäftigt war, das Material für eine vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere zu sichten, darüber geärgert, wenn ich sah, wie die Gelehrten in endlosen Kontroversen über die Frage, ob dieses oder jenes Sekret »peptischer« oder »tryptischer« Natur sei, hart aneinander gerieten, wobei dann jeder der Kombattanten schließlich nichts anderes als Siegeszeichen heimzubringen wußte, als ein Endchen »deutlich rötlich« oder »deutlich bläulich« gefärbten Lakmuspapiers! Das wird nun, hoffentlich alles einmal ganz anders werden, wenn man es erst gelernt hat, die von ABDERHALDEN ausgearbeiteten Methoden richtig zu verwerten. Daß dieselben für die Forscher so bequem sein werden, wie das Lakmuspapierverfahren, glaube ich freilich nicht; auch dürften sie zu ihrer Handhabung immerhin eine etwas umfassendere chemische Schulung erfordern.

Peptolytisches Vermögen des Blutserums und der Exsudate.

Schließlich möchte ich noch darauf verweisen, daß die neue Methodik auch für die Erkenntnis der im Blutserum tätigen proteolytischen Kräfte[1]) Aufschlüsse verspricht. ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter haben gefunden, daß die subkutane oder intravenöse Injektion von artfremden, nicht aber von arteigenem Eiweiß das peptolytische Vermögen des Blutserums zu steigern vermag. So besitzt z. B. das normale Serum eines Hundes nicht das Vermögen, Seidenpepton abzubauen. Seine proteolytische Kraft erscheint gesteigert, wenn man dem Tiere Pferdeserum, Gliadin, Kasein, Diphtherietoxin, Tuberkulin, nicht aber, wenn man ihm Hundeserum parenteral zugeführt hat.

In allen pathologischen Ergüssen konnte ein peptolytisches (glyzyltryptophan spaltendes) Ferment nachgewiesen werden. Den höchsten peptolytischen Index weisen tuberkulöse und karzinomatöse Ergüsse auf, den niedersten reine Stauungstranssudate. Zwischen beiden stehen akut entzündliche, durch Eitererreger hervorgerufene Ergüsse[2]).

ABDERHALDEN hält gegenüber vielerlei Einwänden daran fest, daß ganz normales Serum von Menschen und von Tieren nicht imstande sei, Seiden- oder Gelatinepeptone oder Organpeptone abzubauen. Er hat in mehr als 1000 Serumuntersuchungen Peptidasen vermißt. In 17 Fällen fand er Spaltung bestimmter Organpeptone: Nierenpepton wurde bei Nephritis, Muskelpepton nach Verletzungen abgebaut.

Sehr interessant sind neue Feststellungen von H. J. FUCHS[3]) über fibrinolytische Fermente in normalem und pathologischem Serum. Die Prüfung erfolgte nach dem Dialysierverfahren (s. u.), wobei die Menge der Abbauprodukte nach einer Modifikation der Mikrokjeldahlmethode ermittelt wurde. Es ergab sich, daß menschliches Normalserum arteigenes Normalfibrin nicht abzubauen vermag, wohl aber artfremdes Fibrin, sowie auch solches aus Karzinom-, Sarkom-, Lues- und Scharlachblut. Ich habe Ihnen schon früher (Vorl. 40, S. 577) von dem Verhalten des Blutes von Tumorträgern einiges erzählt. Pathologisches Serum baut gleichpathologisches Fibrin nicht ab, wohl aber anderspathologisches und Normalfibrin.

---

1) **Literatur über Peptidasen im Serum:** OPPENHEIMER, Fermente, 5. Aufl., 1925, S. 882—885.

2) R. LENK und L. POLLAK (Wien), D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 109, S. 350.

3) H. J. FUCHS (Labor. v. Schmitz, Breslau), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 170, S. 76; Bd. 175, S. 185.

Manche Autoren glaubten durch Vorbehandlung von Tieren mit arteigenem oder artfremdem Eiweiß mehr oder minder spezifisch eingestellte Fermente im Serum gefunden zu haben[1]). Werden Meerschweinchen durch Rinderserum in den Zustand der Antianaphylaxie versetzt, so soll nach H. PFEIFFER das Serum sehr reich an proteolytischen Fermenten sein. ERNST KUPELWIESERS sehr sorgfältige, mit der refraktometrischen Methode ausgeführte Untersuchungen haben jedoch ganz negative Resultate ergeben, die auch nicht etwa von einer Interferenz mit Adsorptionserscheinungen herrühren konnten[2]).

Neuerdings hat KUPELWIESER weitere Versuche an Meerschweinchen ausgeführt, die mit Pferdeserum immunisatorisch vorbehandelt worden waren und sich im Zustande der Anaphylaxie oder Antianaphylaxie befanden. Es kamen nur flüssige Reaktionsgemische in Aktion (Gemische von Immunserum und Antigenserum). Trotz der Feinheit der angewandten Methoden (Formoltitration nach SÖRENSEN sowie eine Modifikation des van Slyke-Verfahrens, deren unerhörte Empfindlichkeit hundertstel Milligramme beträgt) ergab sich keinerlei Anhaltspunkt für das Vorkommen einer Proteolyse in derartigen Systemen[3]).

Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß unter den mannigfachsten pathologischen Verhältnissen, wo Körperzellen im lebenden Organismus zugrunde gehen, das proteolytische Vermögen des Serums gesteigert sein kann: so bei bösartigen Geschwülsten (siehe o. Vorl. 40), Infektionskrankheiten, nach Verbrennungen und bei Epileptikern im Anfalle, nach Blutergüssen und Quetschungen, im Hunger und Fieber, nach Unterbindung von Organen, bei Kachexien der verschiedensten Arten[4]) u. dgl.

Abderhaldens-Schwangerschafts-reaktion.

Noch auf eine sehr interessante praktische Anwendung der optischen Methode möchte ich kurz hinweisen; nämlich auf die Diagnose der Schwangerschaft. ABDERHALDEN ging dabei von dem Gedanken aus, daß, wenn es richtig ist, daß im Blute Schwangerer (wie dies viele Gynäkologen behaupten), Chorionzottenbestandteile kreisen, diese als blutfremde Bestandteile das proteolytische Vermögen des Blutes ihnen gegenüber steigern sollten. Der Versuch hat ihm diese Annahme auch tatsächlich bestätigt und er konnte mit Hilfe der optischen Methode zeigen, daß das Serum Gravider (im Gegensatz zu demjenigen normaler, nicht gravider Individuen) ein Plazentarpepton zu spalten vermag, das durch partielle Hydrolyse menschlicher Plazenten mit Schwefelsäure gewonnen worden war. In noch viel einfacherer Weise läßt sich aber die chemische Diagnose der Schwangerschaft angeblich stellen, indem man ausgekochte Plazentastückchen mit dem Serum Schwangerer gegen Wasser dialysiert und die Außenflüssigkeit auf die Anwesenheit biuretgebender Substanzen prüft.

---

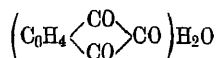
[1]) E. PETRI, Münchener med. Wochenschr. 1913, S. 1137. — FRANK, ROSENTHAL und BIBERSTEIN, Ebenda S. 1530. — E. HEILNER, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 58, S. 333.

[2]) E. KUPELWIESER, H. WASTL, E. NAWRATIL, J. WILHEIM (Wiener physiol. Inst.), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 145, S. 596; Bd. 160, S. 75, 88.

[3]) E. KUPELWIESER mit E. NAWRATIL und K. SINGER, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 178, S. 298, 319, 324, 332.

[4]) E. HEILNER und TH. PETRI, Münchener Med. Wochenschr. 1913, Bd. 60, S. 32. — PARSAMOW, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 66, S. 269. — H. PFEIFFER, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 1122 u. a.

Die ursprüngliche ABDERHALDENsche Reaktion[1]) ist im Laufe der Zeit ganz außerordentlich verfeinert worden. Die beim Dialysierverfahren zur Verwendung gelangenden Dialysierhülsen wurden sorgfältigst auf Undurchlässigkeit geprüft, das Pergament durch Fischblasenkondome, wohl auch auf PREGLS Vorschlag[2]) durch Kollodiumhülsen ersetzt. An Stelle der Biuretreaktion zum Nachweise der gebildeten Albumosen trat die »Ninhydrin-Reaktion«: das Triketohydrindenhydrat

$$\left(C_6H_4{<}\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}{>}CO\right)H_2O$$

im Handel Ninhydrin genannt) gibt mit Eiweißkörpern, Albumosen, Peptonen und Aminosäuren beim Kochen schon in größten Verdünnungen eine schöne Blaufärbung. Die ausgekochten Plazentarstückchen wurden durch Trockenpulver ersetzt. Man hat auch die Plazenta mit Karmin gefärbt oder mit Eisenchlorid behandelt, um eine Organeisenverbindung herzustellen, aus der durch Fermentwirkung der Farbstoff oder ionisiertes Eisen (durch Rhodankalium nachweisbar) abgespalten wurde[3]). Man hat ferner den dialysierten Stickstoff durch Mikrokjeldahl bestimmt. Man hat aber vor allem optische Methoden angewandt, um die minimalen Mengen von Verdauungsprodukten, die Serumfermente etwa aus Plazentareiweiß abzuspalten vermochten, nachzuweisen: polarimetrische Methoden zur Beobachtung des Drehungsvermögens und refraktometrische Methoden zur Messung des Brechungsindex. PREGL[4]) hat mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer gearbeitet, das nur 3 bis 4 Tropfen Serum erfordert. — Als ganz besonders leistungsfähig hat sich aber das Loewesche Interferometer erwiesen. Dieses von den Zeiss-Werken hergestellte schöne Präzisionsinstrument ist von P. HIRSCH[5]) in Jena dem Studium der »Abwehrfermente« dienstbar gemacht worden. Enthalten beide Kammern des Instrumentes Flüssigkeiten gleicher Konzentration und gleichen Brechungsvermögens, so geben beide Kammern das gleiche Beugungsspektrum. Die geringste Verschiebung der Konzentration in einer Kammer bewirkt eine Verschiebung der Beugungsspektra. Läßt man z. B. das Serum von Schwangeren auf Plazentargewebe einwirken, so kann man mit Hilfe des Interferometers Konzentrationsänderungen von einem Tausendstel Prozent sehr wohl erkennen.

Für die Bedeutung der Serumreaktion für die Schwangerschaftsreaktion werden nicht nur mehr als 3000 Untersuchungen aus Abderhaldens Institute, sondern auch eine ungeheure Zahl klinischer Untersuchungen zu Felde geführt. (ABDERHALDEN zitiert etwa 150 Arbeiten allein aus den Jahren 1912—1915.) Andrerseits sind aber doch auch sehr zahlreiche Stimmen[6]) laut geworden, welche die strenge Spezifizität der Schwangerschaftsreaktion bestreiten.

So behauptet, um nur einige Beispiele anzuführen, VAN SLYKE[7]), daß jedes Serum Plazentargewebe abzubauen vermag, einerlei ob es von normalen oder schwangeren Personen herstamme. Andere amerikanische Autoren[8]) fanden neuerdings die Reaktion

---

1) **Literatur über die Abderhaldensche Reaktion:** E. ABDERHALDEN, Abwehrfermente, 4. Aufl., J. Springer 1914; 5. Aufl. »Die Abderhaldensche Reaktion«, J. Springer 1922. — E. WERTHEIMER, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 132—142.

2) F. PREGL, Fermentforsch. 1914, Bd. 1, S. 7.

3) K. KOLTMANN, Korrespondenzbl. Schweizer Ärzte 1917, 47.

4) F. PREGL und DE CRINIS, Fermentforsch. 1919, Bd. 2, S. 58.

5) P. HIRSCH und Mitarbeiter, in Fermentforsch. 1919—1922, Bd. 1—6; Fermentstudien, G. Fischer, Jena 1917; Abderhaldens Arbeitsmeth. 1915, Bd. 8, S. 561—572; Die Naturwiss. 1922, Bd. 10, S. 565; Klin. Wochenschr. Bd. 4, S. 1365.

6) So HEILNER und PETRI (Frauenkl. München), ENGELHORN (Frauenkl. Erlangen), WINIWARTER und WERNER (Frauenkl. Wien), LANGE (Kaiser-Wilh.-Inst. Berlin-Dahlem). — MICHAËLIS und LANGERMARK (Berlin, Krankenh. Urban). — FLATOW (München). — LIEBENSTEIN und HAGE (Berlin, Rubners Inst.).

7) D. D. v. SLYKE (Rockefeller-Inst. New-York), Journ. biol. Chem. 1915, Vol. 23, p. 377.

8) F. C. SMITH and SHIPLEY (Philadelphia), Amer. Journ. of Obstetrics 1924, Vol. 7, p. 24, Chem. Zentralbl. 1925 II, S. 57.

auch bei Männern häufig positiv. Ein russischer Autor[1]) behauptet, die Reaktion könne bei ein und demselben Individuum am gleichen Tage positiv und negativ ausfallen; er meint die proteolytischen Fermente, welche die Reaktion bedingen, würden vom Darme aus resorbiert und die Reaktion wäre zur Zeit der Ruhe der Verdauungsdrüsen negativ. Ein schwedischer Autor[2]) meint, man könne mit genügend empfindlichen Methoden plazentaabbauende Fermente in jedem Serum finden. Schließlich konnte E. KUPELWIESER[3]) bei Anwendung der Mikro-Abderhalden-Reaktion keine fermentative Auflösung der Plazentarpräparate nachweisen. »Entweder«, sagt er, »hängt die Reproduzierbarkeit der Mikro-Abderhalden-Reaktion von noch nicht aufgeklärten Umständen ab oder es kommen spezifisch gegen Plazenta eingestellte Serumfermente, wie sie die Lehre ABDERHALDENS erfordert, in späteren Stadien der Schwangerschaft nicht regelmäßig vor.«

Sellheims Verfahren.

Angesichts all dieser Widersprüche und Zweifel erscheint es mir bedeutsam, daß es dem hervorragenden Gynäkologen SELLHEIM[4]) und seinen Assistenten neuerdings gelungen sein soll, die Schwangerschaftsreaktion bedeutend zu verbessern. Statt des komplizierten Dialysenverfahrens wurde das Serumsubstratgemisch einfach mit dem 10fachen Volumen Alkohol gefällt und ausgekocht. So wurden die Spaltungsprodukte aus der Eiweißmasse extrahiert und konnten sodann mit dem Interferometer nachgewiesen werden. — (Auch durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit scheinen brauchbare Resultate erzielt worden zu sein.) Während das alte Abderhalden-Verfahren angeblich nur 78 % Sicherheit gibt, soll mit der neuen Methode 99 % positive Resultate erzielt worden sein. Doch sind auch diesem Verfahren bereits Gegner erstanden.

---

[1]) W. N. BOLDYREFF, Comp. rend. Soc. Biol., Vol. 79, p. 882; Biochem. Zentralbl. 1917.
[2]) F. LINDSTEDT (Stockholm), D. med. Wochenschr. 1918, Nr. 27.
[3]) E. KUPELWIESER (Graz), Biochem. Zentralbl. 145, S. 492.
[4]) H. SELLHEIM mit LÜTTGE und O. MERTZ, Leopoldina, Ber. d. Akad. Halle 1926, Bd. 1, S. 43.

XLVI. Vorlesung.

Harnstoff und Ammoniak — Stickstoffverteilung im Harne.

Harnstoff.

Da ich von dem Wunsche erfüllt bin, die Welt biochemischen Werdens und Vergehens, soweit ich es vermag, in logischem Zusammenhange vor Ihnen erstehen zu lassen, so geschieht es, wie schon erwähnt, nicht ohne tiefes Unbehagen, daß ich mit einem Satze den dunkel gähnenden Abgrund des intermediären Stoffwechsels, der eine ganze Welt ungelöster Rätsel in sich birgt, überspringe, um Ihre Aufmerksamkeit auf die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels hinzulenken.

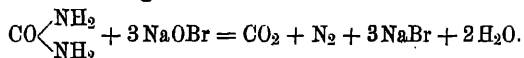
Heute soll uns zunächst das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt des Säugetierstoffwechsels, der Harnstoff beschäftigen. Was wissen wir also von der Art und Weise, wie der Harnstoff entsteht?

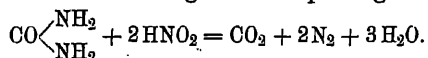
Eigenschaften des Harnstoffes.

Zunächst aber wollen wir uns die Eigenschaften des Harnstoffes vergegenwärtigen.

Der Harnstoff $CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}$ kristallisiert in langen, rhombischen, farblosen Prismen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Äther aber unlöslich sind. Die Lösungen reagieren neutral. Durch Einwirkung von Alkalilaugen und starken Säuren in der Wärme, von Mikroorganismen (Micrococcus ureae) sowie von Fermenten (Ureasen) wandelt sich der Harnstoff zu kohlensauren Ammon um. $CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + {}^{H_2O}_{H_2O} = CO\langle{}^{O.NH_4}_{O.NH_4}$. Beim Kochen mit Alkalilauge wird aus diesem letzteren Ammoniak ausgetrieben.

Durch Einwirkung von Bromlauge wird der im Harnstoffe enthaltene Stickstoff in Gasform freigemacht:

$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 3\,NaOBr = CO_2 + N_2 + 3\,NaBr + 2\,H_2O.$$

Ebenso auch durch Einwirkung von salpetriger Säure:

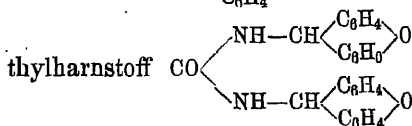
$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2\,HNO_2 = CO_2 + 2\,N_2 + 3\,H_2O.$$

Wird Harnstoff geschmolzen, so vereinigen sich 2 Moleküle unter Austritt von Ammoniak zu Biuret $\begin{matrix} CO\langle{}^{NH_2} \\ \quad >NH \\ CO\langle{}_{NH_2} \end{matrix}$, einer Verbindung, welche ähnlich wie Eiweiß, aber viel intensiver (siehe o. Vorl. 1, S. 12) mit Kupfersulfat und Natronlauge eine schöne violette Färbung liefert.

Zur Abscheidung des Harnstoffes aus seinen Lösungen können die schwerlöslichen Verbindungen dienen, die er mit Merkurinitrat[1]), mit

---

[1]) Vgl. B Glassmann (Odessa), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 160. S. 77.

Salpetersäure $CO\langle^{NH_2.HNO_3}_{NH_2}$ sowie mit Oxalsäure $\left(CO\langle^{NH_2}_{NH_2}\right)_2 \cdot^{COOH}_{COOH}$ liefert. Will man Harnstoff aus dem Harne darstellen, so kann man so vorgehen, daß man das Nitrat durch Zusatz von konzentrierter Salpetersäure zum Harnsirup zum Auskristallisieren bringt. Der abgetrennte und abgepreßte Niederschlag wird mit Bariumkarbonat zerlegt, der Rückstand mit Alkohol extrahiert, der auskristallisierte Harnstoff nach Entfärbung mit Tierkohle wiederholt aus Alkohol umkristallisiert.

Ein sehr spezifisches Fällungsmittel des Harnstoffes ist[1] das Xanthydrol $(OH)HC\langle^{C_6H_4}_{C_6H_4}\rangle O$. Dieses vereinigt sich mit Harnstoff zu Dixanthylharnstoff $CO\langle^{NH-CH\langle^{C_6H_4}_{C_6H_4}\rangle O}_{NH-CH\langle^{C_6H_4}_{C_6H_4}\rangle O}$, einer in Wasser und den gewöhnlichen Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur unlöslichen Substanz[2]).

Quantitative Bestimmung des Harnstoffes.

Die außerordentlich große physiologische Bedeutung des Harnstoffes läßt es begreiflich erscheinen, daß man nicht müde wird, die Methoden zur quantitativen Bestimmung desselben zu verbessern[3]). Das alte Liebigsche Verfahren der Titration mit Merkurinitrat wird zwar noch immer durch die Literatur geschleppt; doch ist dasselbe praktisch bedeutungslos geworden und dürften neuere Versuche, dasselbe zu rehabilitieren, schwerlich von Erfolg gekrönt sein[4]). Die modernsten Methoden beruhen aber durchwegs auf dem Prinzipe der Umwandlung des Harnstoffes in Ammoniak durch hydrolytische Agentien und Destillation des letzteren. Dabei können andere stickstoffhaltige Bestandteile, namentlich solche basischer Natur, durch Phosphorwolframsäure (nach PFLÜGER-BLEIBTREU-SCHÖNDORF) oder durch Phosphormolybdänsäure (nach HASKINS)[5]) beseitigt werden. Oder man zieht es vor, nach dem Prinzipe von MÖRNER-SJÖQUIST (durch Fällung mit Alkohol und Äther bei Gegenwart von Baryt) eine wenigstens teilweise Trennung des Harnstoffes von anderen Bestandteilen zu bewerkstelligen. Die Hydrolyse des Harnstoffes kann durch Erhitzen mit Magnesiumchlorid und Salzsäure (nach FOLIN)[6]), mit Lithiumchlorid und Salzsäure (nach SAINT-MARTIN)[7]), mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre (nach SALASKIN und ZALESKI), mit Schwefelsäure oder Salzsäure im Autoklaven (nach BENEDIKT und GEPHARDT)[8]) sowie nach HEN-

---

[1]) Nach FOSSE.

[2]) Normaler Harn gibt noch in starker Verdünnung mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung eine zeisiggrüne Färbung, die auf Zusatz von Alkali vernichtet wird. Träger dieser Reaktion ist der Harnstoff. Außer ihm zeigt noch Allantoin dieses Verhalten (BARRENSCHEEN und WELTMANN, Wien, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 131, S. 591). — Ein »Ureid« nach OVID MOOR existiert nicht. Alle diesem zugeschriebenen Eigenschaften sind durch beigemengte Farbstoffe bedingt, auch sein Reduktionsvermögen (BARRENSCHEEN und POPPER, Ebenda 1925, Bd. 161, S. 210).

[3]) **Literatur über quantitative Bestimmung des Harnstoffes:** P. RONA, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 1910, Bd. 3 I, S. 774—782; 1911, Bd. 5 I, S. 295. — NEUBAUER-HUPPERT, Harnanalyse, 11. Aufl. Artikel von W. WIECHOWSKI 1910, Bd. 1, S. 560—576. — C. NEUBERG, Der Harn. Artikel von A. C. ANDERSEN 1911, Bd. 1, S. 631—641. — CH. SALLERIN, Journ. de Physiol. 1903, Nr. 2. — HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Analyse 1924, 9. Aufl., S. 700—706.

[4]) B. GLASSMANN (Odessa), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 705.

[5]) H. D. HASKIN, Journ. of biol. Chem. 1906, Vol. 2, p. 243.

[6]) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36, S. 333; 1903, Bd. 37, S. 548. — E. P. CATHCART, Journ. of Physiol. 1906, Vol. 35, Proz. VIII.

[7]) L. G. de SAINT-MARTIN, Cpt. rend. Soc. de Biol. 1905, Vol. 58, p. 89.

[8]) S. R. BENEDIKT und F. GEPHART, Journ. of the Amer. Chem. Soc. 1908, Vol. 30, p. 1760. — P. A. LEVENE und G. H. MEYER, Ebenda Vol. 31, p. 717. — G. L. WOLF und E. OSTERBERG, Ebenda Vol. 31, p. 421. — F. W. GILL, F. G. ALLISON und H. S. GRINDLEY, Ebenda Vol. 31, p. 1078.

RIQUES und GAMMELTOFT)[1]) oder, was den Vorzug besonderer Bequemlichkeit hat, durch Erhitzen mit glasiger Phosphorsäure im offenen Gefäße (nach BRAUNSTEIN) oder endlich durch Erhitzen mit Kaliumazetat unter Zusatz von Essigsäure und Zink (nach FOLIN[2]) erfolgen. Dabei sind natürlich unzählige Varianten und Kombinationen möglich. Trotz dieses scheinbaren Reichtumes muß man aber eingestehen, daß sämtliche derartige Methoden doch indirekter Art sind und daß, falls etwa neben dem Harnstoff andere verwandte Stoffe auftreten sollten, deren Stickstoff unter ähnlichen Bedingungen in seinem Verbande gelockert wird, man schwerlich in der Lage wäre, dieselben neben dem Harnstoffe zu bemerken, geschweige denn zu bestimmen.

Versuche, den Harnstoff derart quantitativ zu ermitteln, daß man ihn durch salpetrige Säure zu Kohlensäure und Stickstoff zerlegt und den letzteren nach dem Prinzipe von DUMAS bestimmt, sind wiederholt angestellt worden[3]).

Von neueren Methoden ist die Bestimmung des Harnstoffs mit Hilfe von Xanthydrol besonders wertvoll. Das Reagens fällt keinen anderen der bekannten Harn- und Organbestandteile. Auch ist das Molekül des Dixanthylharnstoffes ein sehr großes derart, daß man noch die minimalen Harnstoffmengen, wie sie sich im Blute und den Geweben, in der Milch und in der Lumbalflüssigkeit finden, sehr wohl in der Form des schwerlöslichen Niederschlages etwa auf einem Goochfilter zu sammeln vermag; noch $^1/_{10}$ Milligramm läßt sich mikrochemisch identifizieren[4]).

Besonders wertvoll ist ferner das Urease-Verfahren[5]). Für die Herstellung[6]) des nicht sonderlich haltbaren Urease-Fermentes aus Sojabohnen sind verschiedene Methoden angegeben worden; neuerdings bringt die amerikanische Firma Squibb

---

[1]) V. HENRIQUES und S. A. GAMMELTOFT (Kopenhagen), Skandin. Arch. 1911, Bd. 25, S. 153.

[2]) O. FOLIN (Harvard med. School), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 507.

[3]) TH. EKEKRANTZ gemeinsam mit K. A. SÖDERMANN und S. ERIKSON (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 76, S. 173; Bd. 79, p. 171.

[4]) R. FOSSE, Cpt. rend. und Cpt. rend. soc. de Biol. 1907—1917. — Ann. Inst. Pasteur, 1916, Bd. 30. — HUGOUNENG und MOREL, Cpt. rend. soc. de Biol. 1913, Vol. 74, p. 1055. — FRENKEL, Ann. de Chemie Appl. 1920, Vol. 2, p. 1920. — MESTREZAT et MARTHE JANET, Cpt. rend. soc. de Biol. 1920.

[5]) Bez. Kinetik der Urease: Oppenheimers Fermente 5. Aufl. 1924, S. 346—357. Für die Darstellung der Sojaurease ist die Glyzerinextraktion günstiger als die Wasserextraktion (WESTER, Ber. pharm. Ges. 1920, Bd. 30). Man hat auch Trockenpräparate dargestellt. (M. JACOBY und SUGGA, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69, S. 116, REVOLTELLA). Auch aus den Samen des Robinie kann Urease gewonnen werden. — (PIN YIN YI, Ber. pharm. Ges. 1920, Bd. 30.) — Ebenso können aus Bakterienkulturen wirksame Ureasen dargestellt werden, z. B. aus Agarmassenkulturen (M. JACOBY, 1917, Bd. 84). — Sehr geeignet ist z. B. eine Massenkultur des allenthalben in Gartenerde vorhandenen Urobacillus Pasteuri, der leicht gewonnen werden kann, wenn man Fleischbrühe mit Gartenerde impft und dessen Sporen sehr haltbar sind. (MOM, Chem. Weekblad 18, Malys Jahresber. 1916, Bd. 46, S. 185). Die Wirkung der Sojaurease ist in einem geringen Grade reversibel. (KAY, Biochem. Journ. 1923, Vol. 17, p. 277); sie wird durch das bei der Harnstoffspaltung freiwerdende Ammoniumkarbonat gehemmt. Die Hemmung kann beseitigt werden, wenn man durch Phosphatpuffer für Neutralität sorgt. (D. D. VAN SLYKE, Journ. biol. Chem. 1916, Vol. 24, p. 117). — In tierischen Geweben höherer Tiere konnten bisher nur kleine Mengen von Ureasen nachgewiesen werden. (STEPPUHN und LJUBOWZOFF, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146.) Reichliche Mengen von Urease sind in den Geweben des Molukkenkrebses Limulus aufgefunden worden. Bei diesen Tieren wirken Injektionen des sonst so harmlosen Harnstoffes giftig, wahrscheinlich infolge von Abspaltung von Ammoniak. (LEO LÖB und BADANSKY, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67, p. 71).

SUMMER hält ein aus der »Jackbean« (Canavalia ensiformis) dargestelltes kristallisiertes Globulin mit der Urease für identisch. (Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 97).

[6]) MARSCHALL, FOLIN-WU, VAN SLYKE, TENSEN, REVOLTELLA (Abt. f. physiol. Chem. Wien, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144, S. 229. — HUMBERT (bei Chodat), Cpt. rend. soc. de Biol. 1924, Vol. 90, p. 607.

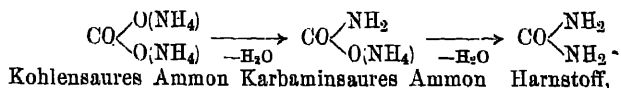
auch Ureasepastillen in den Handel. Man bekommt eine leidliche Vorstellung vom Harnstoffgehalte des Harnes, wenn man denselben frisch gegen Methylorange titriert, sodann vollkommen vergären läßt und die Alkaleszenzzunahme titrimetrisch feststellt. Bei der Mikrobestimmung, zu der $^1/_2$ ccm Harn ausreicht, wird das Ammoniak entweder durch einen Luftstrom in eine Vorlage übertrieben und titriert, oder auch direkt neßlerisiert[1]. Das Ureaseverfahren arbeitet recht spezifisch. PLIMMER hat z. B. gezeigt, daß, während bei der Harnstoffbestimmung nach FOLIN auch Allantoin mit bestimmt wird, die Urease Allantoin nicht angreift.

Auch das alte Knop-Hüfner-Verfahren, bei dem die Zersetzung des Harnstoffes durch Bromlauge erfolgt und der entwickelte Stickstoff gasometrisch bestimmt wird, findet immer wieder in allerhand Modifikationen neue Freunde und Anhänger.

Theorien über die Harnstoffbildung im Organismus.

Von den zahlreichen Theorien, welche die Entstehung des Harnstoffes erklären sollten, ist, soweit ich sehe, heute eigentlich nur noch eine existenzberechtigt, die Schmiedebergsche »Anhydrid-Theorie«. Sie läßt den Harnstoff durch Wasseraustritt aus dem kohlensauren Ammon entstehen:

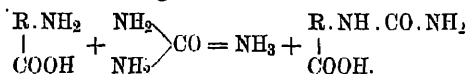
$$CO\langle{}^{O(NH_4)}_{O(NH_4)} \xrightarrow[-H_2O]{} CO\langle{}^{NH_2}_{O(NH_4)} \xrightarrow[-H_2O]{} CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}.$$

Kohlensaures Ammon Karbaminsaures Ammon Harnstoff,

wobei man das karbaminsaure Ammon als intermediäres Produkt auffassen kann.

Der Zyansäuretheorie HOPPE-SEYLERS, die seit Dezennien durch die Literatur geschleppt wird, könnte man jetzt endlich die wohlverdiente Ruhe gönnen. Daß man daran gedacht hat, der Harnstoff könnte im Organismus, wie bei der Wöhlerschen Synthese, durch Umlagerung aus zyansaurem Ammon entstehen, war ja ganz berechtigt; da man aber nunmehr im Laufe einiger Dezennien die Zyansäure im intermediären Stoffwechsel vergebens gesucht hat, könnte man darüber, wie ich glaube, endlich zur Tagesordnung übergehen. Wo sollen wir denn die nötige Kraft und Frische hernehmen, um den beschwerlichen Anstieg zum Hochplateau der Zukunft zu unternehmen, wenn wir den ganzen Ballast überwundener Irrtümer früherer Generationen am Rücken mitschleppen?

Uraminosäuren.

HOFMEISTER war der Meinung gewesen, daß Harnstoff durch oxydative Synthese aus Ammoniak und CO—NH_2-Resten entsteht. Zugunsten seiner Annahme konnte der Umstand geltend gemacht werden, daß die Bildung der Uraminosäuren Salkowskis auf die Verfügbarkeit freier CO.NH_2-Komplexe im intermediären Stoffwechsel zu deuten schien. Z. B. wußte man, daß nach Verfütterung von Tyrosin ein derartiges Paarungsprodukt zum Vorscheine kommt. Nun hat es sich aber herausgestellt, daß die Umsetzung von Aminosäuren mit Harnstoff sich bei alkalischer Reaktion sehr leicht unter Bildung von Uraminosäuren vollzieht:

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}\rangle CO = NH_3 + \begin{matrix} R.NH.CO.NH_2 \\ | \\ COOH. \end{matrix}$$

Es genügt z. B. tyrosinhaltigen Harn bei alkalischer Reaktion einzudampfen, um eine derartige Umsetzung fertig zu bringen. Ich glaube daher nicht, daß man gegenwärtig noch berechtigt ist, aus der Bildung derartiger Paarungsprodukte irgendwelche Rückschlüsse auf den Mechanismus der Harnstoffbildung zu ziehen.

Mechanismus der vitalen Oxydationen N-haltiger Substanzen.

Die Schmiedebergsche Anhydridtheorie geht von der Voraussetzung aus, daß das Eiweiß im Organismus bis zu seinen Endprodukten

---

[1]) Vgl. auch in bezug auf Methodik und Fehlerquellen einige neuere Arbeiten: KIKUCHI (Labor. Mangold), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 156, S. 35. — WISHART, Biochem. Journ. 1923, Vol. 17, p. 403. — LEVY-SIMPSON and CASSEL, Ebenda p. 391. — DEIST, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20.

verbrannt wird derart, daß schließlich, etwa gerade so, wie wenn wir eine Proteinsubstanz für die Kjeldahlbestimmung vorbehandeln, der ganze Kohlenstoff als Kohlensäure, der Wasserstoff als Wasser, der Stickstoff als Ammoniak auftritt. Für uns vorderhand unbegreiflich ist nun freilich das große Rätsel der vitalen Verbrennungen und es entzieht sich unserem Verständnisse, wie der Organismus es zuwege bringt, spielend bei einer Temperatur von weniger als 40° einen oxydativen Vorgang zu bewerkstelligen, den wir im Laboratorium nur unter Anwendung hoher Hitzegrade oder brutal wirkender Agentien, wie die Kjeldahlsäure eines ist, nachzuahmen vermögen. Hier liegt ja eben eines der großen Mysterien des Lebens verborgen. Daß die lebende Zelle aber, wenn sie das Kunststück zuwege gebracht hat, Eiweiß zu CO_2, H_2O und NH_3 zu verbrennen, schließlich das kohlensaure Ammon (welches beim Zusammentreffen von Kohlensäure mit Ammoniak in wäßriger Lösung notwendigerweise entstehen muß) unter Verlust von zwei Wassermolekülen zu Harnstoff umzuwandeln vermag, scheint mir viel weniger unbegreiflich und ich kann nicht recht einsehen, warum gerade von diesem Punkte aus der Schmiedebergschen Theorie besondere Schwierigkeiten erwachsen sollten. SCHMIEDEBERGS vortrefflicher Schüler v. SCHRÖDER, dessen Wirken durch einen frühen Tod ein allzuschnelles Ende gefunden hat, konnte durch seine vielzitierten Durchblutungsversuche zeigen, daß die überlebende Leber nicht nur kohlensaures Ammon, sondern auch die Ammonsalze organischer Säuren, z. B. ameisensaures Ammon zu Harnstoff umzuwandeln vermag. Später hat dann SALASKIN dargetan, daß Aminosäuren der gleichen Umwandlung zugänglich sind. Wie das nun freilich zugeht und welche Zwischenprodukte dabei entstehen, entzieht sich vorläufig gänzlich unserer Erkenntnis.

Versuche aus Hofmeisters Laboratorium[1]) haben gezeigt, daß, wenn die Leber hungernder Säugetiere ohne Zusatz durchblutet wird, keine Harnstoffbildung erfolgt, wohl aber, wenn die Leber in der Verdauung befindlicher Tiere durchblutet wird. Eine erhebliche Harnstoffbildung wurde aber erzielt, wenn Ammoniumsalze und Aminosäuren[2]) dem Blute zugesetzt worden waren. Eine Desaminierung durch Leberbrei war nicht nachweisbar.

Während man früher der Meinung war, die Harnstoffbildung sei ein Vorrecht des Tierreiches, weiß man heute, daß es Pilze gibt, die reichlich Harnstoff enthalten. Bei manchen Lykoperdon- und Bovista-Arten kann der Harnstoff mehr als 10% der Trockensubstanz ausmachen. Sie bilden bei der Reifung, die mit Oxydationsprozessen einhergeht, aus zugeführten Ammoniumverbindungen reichlich Harnstoff, welcher wohl in diesem Falle als stickstoffhaltige Reservesubstanz aufzufassen ist[3]).

Der Wiener Pflanzenphysiologe GUSTAV KLEIN[4]) vermochte vielfach mit Hilfe der Xanthydrolreaktion auch in höheren Pflanzen Harnstoff nachzuweisen. Z. B. enthalten Sojabohnen viel davon, trotzdem sie doch Ureasen enthalten. Man kann auch in Pflanzen, die sonst Harnstoff vermissen lassen, solchen nachweisen, wenn man sie im Dunklen hält und wenn man Ammonsalze hinzufügt. — Ob dieser Harnstoff nur dem Arginin (s. u.) entstammt (Pflanzenproteine sind besonders reich an Arginin) oder aber ob er auf dem Wege des Ammoniumkarbonats entsteht, weiß man nicht.

---

[1]) W. LÖFFLER, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 76, S. 55.

[2]) Glykokoll, Alanin, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Leuzin — nicht aber Tyrosin und Zystin.

[3]) N. N. IWANOFF (Petersburg), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 136.

[4]) G. KLEIN, Vortrag in der Wiener chem.-physikal. Ges. März 1927.

Interessant ist auch die Tatsache, daß, wenn Blutproteine bei Gegenwart von Kohlehydraten mit Permanganat oxydiert werden, dabei erhebliche Mengen von Harnstoff zum Vorschein kommen können (bis 40 g $\overset{+}{U}$ aus 1 Liter Blut) — Ammoniak und Zyansäure sollen dabei als Zwischenprodukte auftreten[1].

Ammoniumkarbamat.

Wie ich Ihnen schon sagte, könnte bei der Anhydrierung des Harnstoffes das Ammoniumkarbamat $CO\langle^{NH_2}_{O(NH_4)}$ als Zwischenstufe auftreten. Einige Zeitlang hat diese Verbindung, die gelegentlich im Blute, im Harne und in den Organen angetroffen worden ist, in der Pathologie eine große Rolle gespielt, insofern man sie für besonders giftig hielt und für die Intoxikationserscheinungen, die sich bei Tieren mit Eckscher Fistel nach Fleischfütterung einstellen u. dgl. verantwortlich machen wollte. Alle diese Dinge haben aber jede Bedeutung und Berechtigung eingebüßt, seitdem gezeigt worden ist, daß überall dort, wo ein Ammoniumsalz in wäßriger Lösung, z. B. also im Harne, mit Natriumkarbonat zusammentrifft, auch Ammoniumkarbamat auftritt, indem NH_3 und CO_2 sich unter Einstellung eines Gleichgewichtszustandes und unter Verschiebung von H_2O gewissermaßen zwischen Ammoniumkarbamat und Ammoniumkarbonat verteilen[2].

Ort der Harnstoffbildung. Leberausschaltung.

Einen außerordentlich großen Umfang in der Literatur nimmt die Frage nach dem Orte der Harnstoffbildung ein. Daß sich eine solche in der Leber vollziehlt, konnte nach v. SCHRÖDERS Versuchen nicht bezweifelt werden. Es ergab sich aber nunmehr die Frage, ob die Leber der ausschließliche Ort ist, wo Harnstoff entsteht. Man hat dieselbe durch das Studium der Folgen der Leberausschaltung zu beantworten getrachtet. Versuche mit der Eckschen Fistel, welche NENCKI und PAWLOW (gemeinsam mit HAHN und MASSEN) in dieser Richtung ausgeführt haben, sind zu großer Berühmtheit gelangt. Hierher gehören ferner in F. Hofmeisters Laboratorium ausgeführte Versuche über Leberverödung durch Säureinjektion in den Ductus choledochus, sowie durch Unterbindung der Lebergefäße. Außerdem sind aber zahlreiche Beobachtungen über die Stickstoffausscheidung bei akuter gelber Leberatrophie, Phosphorvergiftung und Leberzirrhose hierher zu zählen[3]. Das Ergebnis aller dieser Beobachtungen läßt sich mit wenigen Worten dahin zusammenfassen, daß die Leber zum weitaus größten Teile ausgeschaltet sein kann, ohne daß die Harnstoffbildung deswegen aufgehoben oder auch nur sehr erheblich herabgesetzt zu sein brauchte. Man bemerkt zwar in solchen Fällen zuweilen eine Herabminderung des Harnstoffes (z. B. von 90 auf 75 % des Gesamtstickstoffes) auf Kosten des Ammoniaks (— dieser kann von etwa 3—5 % des Gesamtstickstoffes auf 20 % und darüber ansteigen —). Man ist aber auch andererseits zu der Erkenntnis gelangt, daß ein Ausfall der Leberfunktion vielfach mit einer »Azidose«, d. h. einer Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte, einhergeht und es ist immerhin denkbar, daß diese eine ganz ausreichende Erklärung für die Herabminderung der Harnstoffbildung unter Zunahme des Ammoniaks bietet[4])

---

[1]) R. FOSSE, Cpt. rend. soc. Biol. 1919, Vol. 82, p. 480.

[2]) J. J. R. MACLEOD und H. D. HASKINS (Cleveland), Journ. of biol. Chem. 1905, Vol. 1, p. 319.

[3]) **Literatur über die Harnstoffbildung im Organismus und ihre Beziehung zum Ausfalle der Leberfunktion:** M. JACOBY, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 532. — A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. 1906, Bd. 1, S. 99—117. — E. WEINLAND, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 481. — J. WOHLGEMUTH, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 183. — A. ELLINGER. Ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 563.

[4]) Bei einem Falle von akuter gelber Leberatrophie ist allerdings eine große Verschiebung der N-Verteilung im Harne festgestellt worden: 50 % Harnstoff-N + 14 % NH_3-N + 14 % Aminosäuren-N + 6 % (Harnsäure + Kreatinin)-N + 16 % Rest-N = 100 %. STADIE and VAN SLYKE, Arch. of intern. med. 1920, Vol. 25.

(s. u.). Bei Haifischen, deren Gewebe durch einen außerordentlichen Reichtum an Harnstoff ausgezeichnet sind, konnte eine Herabminderung desselben durch Leberexstirpation nicht erzielt werden[1]. Neuere Beobachtungen klinischer Art haben immer wieder gelehrt, daß die Ammoniakausscheidung bei schweren Lebererkrankungen zwar häufig erhöht ist, doch kaum anders, als dies auch beim Fieber oder bei azidotischen Prozessen der Fall ist und man kann keinesfalls behaupten, daß die Beobachtung der Harnstoff- und Ammoniakausscheidung eine sichere Basis für Rückschlüsse auf die Funktion der Leber bietet[2].

Im Ganzen neigt man gegenwärtig mehr und mehr der Meinung zu, daß die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden, nicht ein Vorrecht der Leber, vielmehr, ebenso wie die Fähigkeit, Eiweiß zu verbrennen, eine der allgemeinen Eigenschaften lebender Zellen ist. So sehen wir denn auch bereits bei sehr niederen Lebensformen den Harnstoff zwar nicht als solchen als Exkretionsprodukt auftreten, wohl aber die Harnsäure, welche wir uns synthetisch aus zwei Harnstoffresten und einem Dreikohlenstoffkomplexe aufgebaut denken können[3].

Die wichtige Rolle, welche dem Ammoniak in der Abwehr einer Säureüberschwemmung des Organismus zukommt, ist schon vor vielen Jahren von WALTER im Laboratorium Schmiedebergs klar erkannt worden. Der höhere Grad der Säurefestigkeit der Fleischfresser gegenüber Pflanzenfressern findet in den Unterschieden der Ernährung anscheinend eine ausreichende Erklärung. Füttert man Hunde mit eiweißfreier Kost so gelingt es nach H. EPPINGER leicht, sie mit Säure zu vergiften; umgekehrt wird die an sich geringe Säurefestigkeit von Kaninchen und Schafen durch eiweißreiche Kost angeblich erhöht[4]; daß auch injizierter Harnstoff und die Aminosäuren eine ähnliche Schutzwirkung auszuüben vermögen, wird von J. POHL und anderen bestritten[5].

Arginase.

Ein geringer Bruchteil des im Eiweißmoleküle enthaltenen Stickstoffes entsteht nicht auf dem Umwege totaler Zerstörung und Verbrennung, vielmehr durch direkte Abspaltung aus dem Argininkomplexe infolge der Wirkung eines eigenartigen Fermentes, der Arginase KOSSELS. Ich habe schon früher (Vorl. 2, S. 20) Gelegenheit gehabt, Ihnen einiges über den Wirkungsmechanismus desselben mitzuteilen. Versuche an Protaminen haben gezeigt, daß die Arginase nicht nur freies Arginin, sondern auch solches, welches sich noch innerhalb des Molekularverbandes von Eiweißkörpern befindet, anzugreifen vermag. Razemisches Arginin wird assymetrisch gespalten, Agmatin, Kreatin, Guanidin und Guanidinessigsäure nicht angegriffen[6]. Es scheint, daß einige ältere Literaturangaben[7] über die fermentative Harnstoffbildung in Organ-

[1] W. v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1890, Bd. 14, S. 576.

[2] W. FREY (Klinik D. Gerhardt, Basel), Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 72, S. 383.

[3] **Literatur über die Exkretion bei niederen Tieren;** O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Physol. d. nieder. Tiere, Jena 1903.

[4] H. EPPINGER, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 5; Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 3, S. 530. — H. EPPINGER und F. TEDESKO, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 16, S. 207.

[5] J. POHL und E. MÜNZER, Zentralbl. f. Physiol. 1906, Bd. 20, S. 232. — J. POHL, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 18, S. 24.

[6] A. KOSSEL und H. D. DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 321; Bd. 42, S. 181. — H. D. DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1907, Vol. 3, p. 435. — RIESSER (Labor. A. Kossel, Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 49, S. 210. — EDELBACHER und BONEM, Ebenda 1925, Bd. 145, S. 68.

[7] CH. RICHET, CHASSEVANT, SPITZER, O. LÖWI; vgl. O. LÖWI (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 25, S. 512. — FOSSE und

extrakten in der Wirksamkeit der Arginase ihre Erklärung finden. Die Arginase ist bei verschiedenen Tieren in der Leber, den Nieren, sowie in den Hoden nachgewiesen worden[1]).

Postcönale Harnstoffausscheidung.

Der Abbau aufgenommener Eiweißnahrung erfolgt innerhalb des normalen Organismus in so prompter Weise, daß derselbe innerhalb weniger Stunden alle seine Phasen durchläuft. Beobachtungen über die stündliche postcönale Harnstoffausscheidung, die im Laboratorium von Ernst Freund ausgeführt worden sind, ergaben, daß dieselbe bei normalen Individuen bereits in der 4. bis 5. Stunde nach Einverleibung stickstoffhaltiger Nahrung sein Maximum erreicht. Wird die letztere in Form weit abgebauter Proteine eingeführt, so ist ein verfrühtes Auftreten des Maximums und die größte Harnstoffausscheidung bereits in der 1. oder 2. Stunde bemerkbar[2]). In älteren Versuchen von Max Gruber hatte sich bei Hunden nach eiweißreicher Nahrung das Maximum der Stickstoffausscheidung nach 5—7 Stunden gefunden.

Nach subkutaner Injektion einer Lösung von Harnstoff in physiologischer Kochsalzlösung steigt die Stickstoffausscheidung viel stärker an, als der eingeführten Harnstoffmenge entspricht. Es ist dies eine Folge einer Mehrzersetzung von Körpereiweiß. Nach Einführung von 10 Gramm Harnstoff hat die Mehrzersetzung 88 % betragen[3]).

Die normale Niere eliminiert den Harnstoff mit großer Leichtigkeit aus dem Blute. Eine Anhäufung von Harnstoff im Blute, insbesondere eine hochgradige Steigerung der Relation $\frac{\text{Ur-N}}{\text{Rest-N}} \times 100$, wie sie mit Hilfe der Xanthydrolreaktion festgestellt werden kann, ist daher von ungünstiger prognostischer Bedeutung. Es wird klinischerseits[4]) angegeben, daß, wenn sich bei einem Patienten normaler oder nur leicht erhöhter Reststickstoff vorfindet, daneben aber eine Steigerung obiger Relation über 75, so sei die Prognose mit Wahrscheinlichkeit ungünstig zu stellen und ein tötlicher Verlauf innerhalb einiger Monate zu gewärtigen.

Der Harnstoffgehalt des Blutes scheint stark von nervösen Einflüssen abzuhängen: parasympathische Reize (Reizung des peripheren Vagusstumpfes, Pilokarpin, Cholin) bewirken eine Steigerung, sympathische Reize (Adrenalin, Piqûre) zeigen die umgekehrte Tendenz. Insulin bewirkt eine sehr bedeutende Verminderung von Harnstoff und Reststickstoff im Blute, die der Blutzuckersenkung an die Seite gestellt werden kann[5]).

Ronchelman (Cpt. rend. soc. Biol. 1921, Vol. 172, p. 771) haben die älteren Angaben mit Hilfe der sehr leistungsfähigen Xanthydrolmethode nachgeprüft und tatsächlich eine nicht unerhebliche Harnstoffbildung im Leberbrei nachgewiesen.

1) In Ovarien, Muskeln, Milz, Pankreas und Blut ist die Arginase vermißt worden. Es soll ein Zusammenhang zwischen Argininumsatz und männlicher Sexualität bestehen. Die Arginase-Werte betragen ceteris paribus bei den verschiedensten Tierarten bei Weibchen 60—70 % der Werte bei Männchen. (Edelbacher und Röthler, Heidelberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 148, S. 273).

Manche einzellige Organismen, wie Bacterium coli und fluorescens, bilden Harnstoff aus argininhaltigen Produkten der Eiweißhydrolyse; manchen anderen wie z. B. Proteus geht dieses Vermögen ab. (Iwanoff und Smirnowa, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 181, S. 8.)

2) Alice Stauber (Labor. E. Freund, Wien), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 187.

3) E. Heilner (physiol. Inst. München) 1908, Bd. 52, S. 216.

4) J. Dubois (Labor. v. Snapper, Amsterdam).

5) K. Tashiro (Sendai), Tohoku Journ. 1926, Vol. 7, p. 221, 268.

Ammoniak.

Bestimmung des Ammoniaks.

Was zunächst die Bestimmung des Ammoniaks betrifft, pflegte man früher meist nach dem Prinzipe von SCHLÖSING vorzugehen, wobei aus einer abgemessenen Harnmenge unter einer Glasglocke durch Kalkmilch Ammoniak freigemacht, in einem Schälchen mit n/10-H_2SO_4 absorbiert und titrimetrisch bestimmt wurde. Dieses Verfahren ist durch neuere Methoden verdrängt worden. So wird nach FOLIN das durch Soda aus dem Harne in Freiheit gesetzte Ammoniak durch einen Luftstrom bei gewöhnlicher Temperatur ausgetrieben, in Zehntelnormalsäure aufgefangen und titriert, oder aber mikrokolorimetrisch durch Neßlerisation bestimmt. Oder aber es wird nach Wursters Prinzipe das Ammoniak durch Alkalikarbonat, Kalk oder Magnesia in Freiheit gesetzt und im Vakuum abdestilliert, wie dies bei den Methoden von NENCKI und ZALESKI, KRÜGER-REICH-SCHITTENHELM und anderen der Fall ist.

Azidose und Ammoniakausscheidung.

In bezug auf die physiologische Bedeutung des Ammoniaks müssen wir uns zunächst folgende Grundtatsache klarmachen: Wir wissen, daß durch Eiweißverbrennung im Organismus Ammoniumkarbonat in großen Mengen auftritt, welches erst sekundär im Säugetierorganismus zu Harnstoff umgewandelt wird. Was wird nun logischerweise die Folge sein, wenn der Organismus irgendwie mit Säure überschwemmt wird? Eine Säureüberschwemmung kann die verschiedensten Ursachen haben: z. B. wenn ein Mensch in selbstmörderischer Absicht eine Flasche mit verdünnter Salzsäure austrinkt — oder (freilich in viel bescheidenerem Maße) wenn im Organismus viel Eiweiß verbrannt und der darin enthaltene Schwefel zu Schwefelsäure oxydiert wird — oder wenn etwa im Körper eines komatösen Diabetikers gewaltige Mengen einer freien organischen Säure, der β-Oxybuttersäure, entstehen und seine Alkalibestände ungebührlich in Anspruch nehmen. Der Endeffekt wird schließlich überall insoweit der gleiche sein, als der Organismus allen Grund hat, die seine Existenz bedrohende Säure als Todfeind zu betrachten und seine Polizeischutzkräfte so schnell als möglich zu mobilisieren. Als Säure-Polizei steht nun sozusagen ad libitum Ammoniumkarbonat zur Verfügung. — Wenn nun etwa eine gewisse Menge davon durch Salzsäure abgesättigt worden ist, so kann das so entstandene Ammoniumchlorid eben nicht mehr zu Harnstoff umgewandelt werden. Es wird also als solches in den Harn expediert. Die Folge wird sein, daß vom Gesamtstickstoffe des Harnes ein Teil als Ammoniak-N auftritt, der sonst von rechtswegen als Harnstoff aufgetreten wäre. — Es ist nun aber freilich ein vielbeliebter sprachlicher Unfug, wenn man mit dem Worte »Azidose« vermehrte Ammoniakausscheidung im Harne meint und von vermehrter Säurebildung im Organismus spricht, ob auch beiderlei Dinge freilich eng zusammenhängen mögen.

Ammoniak im Blute.

Unsere Kenntnisse hinsichtlich der physiologischen Rolle des Ammoniaks sind in jüngster Zeit durch die Untersuchungen von J. PARNAS[1]) vertieft worden. Er hat eine Mikromethode ausgearbeitet, die es ermöglicht, unter Anwendung der Wasserdampfdestillation im Vakuum (wobei Borat als Alkali dient) den Ammoniak-

[1]) J. PARNAS mit HELLER, TAUBENHAUS, KLISIECKY, MOSOLOWSKI, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 152, S. 1; 1925, Bd. 155, S. 246; Bd. 159, S. 298; 1926, Bd. 169, S. 255; Bd. 173, S. 224; 1927, Bd. 181, S. 80. — Kongr. Stockholm. Skand. Arch. 1926. — Vortrag biolog. Ges. Wien, März 1927. — Bull. Soc. Chemie Biol. 1926, Vol. 9, p. 76. — contra FONTÈS, Ebenda Vol. 8, p. 497.

gehalt in 1 bis 2 ccm Blut innerhalb weniger Minuten zu bestimmen. Im frischen Blute normaler Kaninchen fanden sich so Werte, die unter 0,05 mg in 100 ccm Blut liegen (»aktuelles Ammoniak«). Es erfolgt jedoch im Blute eine schnell einsetzende Ammoniakneubildung, deren Stätte hauptsächlich die Erythrozyten[1] sind. Die Muttersubstanzen des Ammoniaks sind weder die Blutkolloide, noch der Harnstoff, noch die Aminosäuren. Hohe Kohlendioxydspannung hemmt die Ammoniakbildung. Verschiedene Blutarten verhalten sich außerordentlich verschieden; so steigt der Ammoniakgehalt des Entenblutes 15 mal, derjenige des Kaninchenblutes 9 mal höher als derjenige des Pferdeblutes; auch Rinderblut bildet wenig NH_3, viel dagegen das Schweineblut. Die Ammoniakbildung im Hundeblute erfolgt sehr langsam; diejenige, die in den ersten Stunden abläuft, scheint physiologischer, die nachfolgende eher autolytischer Natur zu sein; (die letztere nimmt mit der Alkalinität anwesender Phosphate zu)[2]. — Die unbekannte ammoniakbildende Muttersubstanz vermag im normalen Menschenblute etwa 2 mg% NH_3 zu bilden. Eiweißkost, Muskelarbeit ist ohne wesentlichen Einfluß; bei endogener Azidose (durch Azetonkörper verursacht) wurde eine Abnahme beobachtet, ebenso bei Leberkrankheiten (Karzinom, Zirrhose), manchen Kachexien usw., also Zustände, die eine vermehrte NH_3-Ausscheidung im Harne bewirken[3]. Diese Tendenz zur NH_3-Bildung im Blute erscheint erhöht im Hunger, der Gravidität und in der Agonie; die agonale Hyperammoniaemie wird derart gedeutet, daß, im Zusammenhange mit der Anoxämie, die ammoniakbindende Funktion der Leber versagt und das vom Darme her zuströmende Ammoniak nicht abgefangen wird. Daß das Pfortaderblut im Vergleiche zum arteriellen Blute sehr ammoniakreich ist, hat bereits NENCKI gewußt. Auch aus Blut, das physiologischer Weise in der Milz stagniert, wird NH_3 abgespalten.

Ammoniakbildung in den Geweben.

Neue Untersuchungen behandeln auch die Frage der Ammoniakbildung in den Geweben. WARBURG und seine Mitarbeiter fanden, daß Gewebsschnitte in Ringer erhebliche Mengen von Ammoniak produzieren; in der Netzhaut ist die Ammoniakbildung überraschend groß. PARNAS fand, daß mit Wasser verriebene Froschmuskeln 0,004—0,006% NH_3-N liefern; schwaches Alkali (Borat) hemmt diesen Vorgang. Es handelt sich um eine traumatische NH_3-Bildung, ganz analog der traumatischen Milchsäurebildung in Muskeln (s. Vorl. 18); eine ähnliche NH_3-Bildung wird auch durch Gefrieren, Coffein- oder Wärmestarre ausgelöst, sowie durch Muskeltätigkeit. Zum Unterschiede von der Milchsäurebildung wird dieser Vorgang von einem O_2-Überschusse nicht gehemmt. — Die Ammoniakbildung scheint eine allgemeine Zellfunktion und nicht etwa besonders an die Nieren gebunden zu sein[4].

Stickstoffverteilung im Harne[5].

N-Verteilung im Harne.

Es dürfte jetzt an der Zeit sein, daß wir einen Blick auf die Stickstoffverteilung im Harne werfen.

Eine mit besonderer Sorgfalt in meinem Laboratorium durchgeführte Analyse[6] von 100 Liter Mischharn bei normaler Wiener Vorkriegsernährung hat folgende Normalmittelwerte ergeben: N in Form von Harnstoff 81,2%,

---

[1]) GYÖRGI und RÖTHLER vermuten einen Zusammenhang mit dem histidinreichen Globin des Blutfarbstoffes.

[2]) POPOVICIN (Heidelberg), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 170, S. 395.

[3]) ADLERSBERG und TAUBENHAUS, Vortr. Wiener Biol. Ges. 15. Februar 1926. — Arch. f. exper. Pathol. 1926, Bd. 113, S. 1.

[4]) S. BLISS (Labor v. Folin, Boston), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 67, p. 109 (kontra NASH und S. R. BENEDICT). — Vgl. auch: BORNSTEIN und KEITEL, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 179, S. 117 (NH_3-Stoffwechsel bei HCN-Vergiftung).

[5]) Der Gesamtstickstoff in Harn und Blut wird stets nach KJELDAHL ermittelt, entweder nach dem Makroverfahren, das ich bei meinen Lesern wohl als bekannt voraussetzen darf — oder mit Hilfe von Mikroverfahren, die von PREGL, FOLIN u. a. zu einem hohen Grade von Genauigkeit ausgearbeitet worden sind; 0,1—0,2 ccm Harn oder Blut genügen. Siehe HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Analyse, 9. Aufl. 1924, S. 837—839.

[6]) KLARA KOHN, Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 47.

Ammoniak 5,7 %, Harnsäure 1,7 %, Purinbasen 0,3 %, Hippursäure 0,7 %, Kreatinin 3,4 %, Oxyproteinsäuren 3,1 %, Aminosäuren 2,4 %, Rest 1,5 % (Summe = 100 %).

O. FOLIN[1]) hat bei der Analyse von 30 amerikanischen Harnen als Mittelwerte erhalten bei

	Milch-Eierdiät sehr N-reich (16,8 N pro Tag)	Stärke-Sahnediät sehr N-arm (3,6 g N pro Tag)
Harnstoff-N	87,5 %	61,7 %
Ammoniak-N	3,0 »	11,3 »
Harnsäure-N	1,1 »	2,5 »
Kreatinin-N	3,6 »	17,2 »
Rest-N	4,8 »	7,3 »
	100,0 %	100,0 %

Bei einem Falle chronischer Unterernährung[2]) während der Nachkriegszeit fanden sich als Mittelwerte der Stickstoffverteilung:

N in Form von: Harnstoff 82,3 %, Ammoniak 8,6 %, Harnsäure 1,2 %, Purinbasen 0 %, Hippursäure 2,9 %, Kreatinin 4,5 %. — Charakteristisch ist der Anstieg des Ammoniaks als Folge einer leichten Azidose und der Hippursäure als Folge der vorwiegenden Pflanzennahrung.

Reststickstoff im Harne.

Man hat sich nun wiederholt die Frage vorgelegt, ob, wenn man in einem Harne den Stickstoff der bekannten Harnbestandteile addiert und die Summe mit dem Gesamtstickstoffe vergleicht, sich eine merkliche Differenz herausstellt. Es hat sich gezeigt, daß dies tatsächlich der Fall ist. Weitaus der größte Teil des Stickstoffs entfällt beim Menschen und beim Säugetiere ja natürlich auf den Harnstoff. Berechnet man dann den Anteil des Stickstoffes, welcher auf die Harnsäure, die Purinbasen und das Kreatinin, die Hippursäure, und das Ammoniak entfällt, so bleibt ein Stickstoffrest übrig, der im Menschenharne von DONZÉ und LAMBLING auf $2^1/_2$—$8^1/_2$ %, von FOLIN auf etwa 5 %, von MAILLARD auf 11 % des Gesamtstickstoffes geschätzt worden ist[3]). In unseren Versuchen (s. o.) betrug er nur 1,5 %. Diese Verhältnisse erfahren sogleich eine Verzerrung, sobald die Ernährung eine abnormale wird, und zwar ist es vor allem der Harnstoff, der auf Kosten des Ammoniaks überall dort abnimmt, wo Gelegenheit zum Auftreten einer »Azidose« gegeben ist. O. FOLIN sah bei möglichster Einschränkung des Eiweißstoffwechsels durch Verabreichung einer Stärke-Rahm-Kost den Harnstoffstickstoff bis auf 60 % des Gesamtstickstoffes absinken. Doch scheint dies noch lange nicht die unterste Grenze zu sein. Bei einem Irrsinnigen, der fast gar keine Nahrung zu sich nahm, hat FOLIN nur 15 % des Gesamtstickstoffes als Harnstoff, 40 % als Ammoniak vorgefunden; ich würde diesen Zahlen sicherlich keinen Glauben schenken, wenn sie nicht von einem Meister der analytischen Harnmethodik herrühren würden. Ich erinnere Sie übrigens daran, daß ähnlich perverse Stoffwechselverhältnisse beim winterschlafenden Murmeltiere beobachtet und im Sinne einer außerordentlichen Vermehrung der Aminosäuren auf Kosten des Harnstoffes gedeutet worden sind.

[1]) O. FOLIN. Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 13, p. 45.
[2]) KLARA KOHN, Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 47.
[3]) G. DONZÉ und E. LAMBLING, Journ. de Physiol. 1903, Vol. 5, p. 225. — O. FOLIN, Americ. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 13, p. 45. — L. C. MAILLARD, Journ. de Physiol. 1908, Vol. 10, p. 1017.

Stickstoffverteilung im Kaninchenharne.

Bei einer in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchung[1] über die Stickstoffverteilung im Kaninchenharne ergab sich folgendes:

	Grünfütterung	Milchdiät
Harnstoff-N	82,8%	89,5%
NH_3-N	0,7 »	
Aminosäuren-N	2,5 »	2,4 »
Gesamtkreatinin-N	7,6 »	3.8 »
Harnsäure-N.	1,1 »	0,4 »
Allantoin-N	4,4 »	3,4 »
Hippursäure-N	2,1 »	2,4 »
Oxyproteinsäure-N	0,7 »	0,9 »
	101,9%	102,8%

Für größere Mengen ganz unbekannter Harnbestandteile ist also auch hier kein Platz mehr vorhanden.

[1] Fr. Serio, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 142, S. 440.

XLVII. Vorlesung.

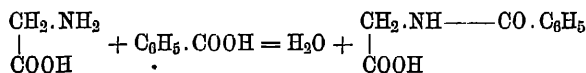
Hippursäure — Ausscheidung der Aminosäuren.

Hippursäure[1])

Chemische Eigenschaften der Hippursäure.

Nachdem wir uns bemüht haben, uns klarzumachen, was wir über die Harnstoff- und Ammoniakbildung im Organismus wissen, wenden wir unsere Aufmerksamkeit anderen stickstoffhaltigen Endprodukten des Eiweißstoffwechsels zu, und zwar ist es die Hippursäure, die uns zunächst beschäftigen soll.

Die Hippursäure ist ein Paarungsprodukt, hervorgegangen aus der Vereinigung zweier Komponenten, des Glykokolls und der Benzoesäure:

$$\begin{matrix} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + C_6H_5.COOH = H_2O + \begin{matrix} CH_2.NH\text{——}CO.C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Was nun zunächst das chemische Verhalten der Hippursäure betrifft, kristallisiert diese in farblosen rhombischen Nadeln und Säulen. Sie ist wenig in kaltem, reichlicher in heißem Wasser löslich. Sehr leicht löst sie sich auf Alkalizusatz, um beim Ansäuern wieder auszukristallisieren. In Alkohol ist sie leicht löslich, ziemlich schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther, leicht löslich dagegen in Essigäther. Beim Erwärmen schmilzt die Hippursäure zu einer öligen Flüssigkeit; bei stärkerem Erhitzen färbt sich die Schmelze dunkel und man bemerkt das Sublimieren von Benzoesäure, während gleichzeitig der charakteristische angenehme Geruch nach Benzaldehyd auftritt. Wird Hippursäure andauernd mit Salzsäure gekocht, so spaltet sie sich in Benzoesäure und Glykokoll. Schüttelt man mit Äther aus, so geht die erstere in Lösung, um beim Verdunsten des Äthers in schönen Blättchen auszukristallisieren. Beim Abrauchen von Hippursäure mit konzentrierter Salpetersäure nimmt man einen Geruch nach bittern Mandeln wahr, der meist der Bildung von Nitrobenzol zugeschrieben wird. Die Alkali- und Erdalkalisalze der Hippursäure sind leicht, die Schwermetallsalze dagegen schwer löslich; charakteristisch ist das isabellfarbene Eisenoxydsalz.

Quantitative Bestimmung der Hippursäure.

Man kann, wenn man die Menge der Hippursäure in einer tierischen Flüssigkeit ermitteln will, entweder die Hippursäure als solche, oder aber das darin enthaltene Glykokoll oder aber die Benzoesäure bestimmen. Das erstere geschah bei dem Verfahren von BUNGE und SCHMIEDEBERG, wobei die aus dem Harne durch Essigäther extrahierte Hippursäure nach Reinigung mit Tierkohle zur Wägung gebracht wurde.

HENRIQUES und SÖRENSEN benutzen ihre Formoltitration, um das aus der Hippursäure abgespaltene Glykokoll zu ermitteln.

Die Erkenntnis, daß die Hippursäure hochgradig zersetzlich ist, insofern dieselbe z. B. schon beim Eindampfen des Harnes bei schwach

---

[1]) **Ältere Literatur über Hippursäure:** NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 815—841.

alkalischer Reaktion sowie auch bei der Harngärung mit der größten Leichtigkeit teilweise zerfällt, hat mehr und mehr dazu geführt, die Hippursäure als Benzoesäure zu bestimmen, welch letztere Verbindung vermöge ihrer Widerstandsfähigkeit und Leichtlöslichkeit in Äther u. dgl. besonders günstige Bedingungen darbietet[1]).

Exakt, jedoch zeitraubend ist die Methode von WIECHOWSKI[2]), bei der die Benzoesäure durch Wasserdampfdestillation abgetrennt wird. STEENBOCK[3]) geht derart vor, daß er den Harn mit Wasserstoffsuperoxyd bei alkalischer Reaktion oxydiert, die Phenole nach Säurezusatz mit Bromwasser ausfällt, die Benzoesäure mit Äther ausschüttelt, dieselbe nach Verjagung des Äthers in einem zu diesem Zwecke besonders angefertigten Glasapparate sublimiert und wägt. FOLIN[4]) wiederum oxydiert den Harn mit Salpetersäure, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht die Chloroformlösung mit einer salzsäurehaltigen gesättigten Salzlösung und bestimmt die Benzoesäure durch Titration mit alkoholischer Natronlauge.

Einer meiner Schüler, THEODOR HRYNTSCHAK[5]), hat ein, wie ich glaube, weitgehenden Anforderungen genügendes Verfahren der Hippursäurebestimmung ausgearbeitet. Dabei wird der Harn nach Behandlung mit kochender Natronlauge mit einem Überschusse von Kaliumpermanganat oxydiert, der abgeschiedene Braunstein durch Natriumbisulfit und Schwefelsäure in Lösung gebracht und die wasserhelle, farblose Flüssigkeit schließlich mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verjagen des Äthers wird die Benzoesäure mit Chloroform aufgenommen und schließlich in Form reiner Kristalle zur Wägung gebracht. Beleganalysen mit zugesetzter Hippursäure lehren, daß die Methode bei strenger Einhaltung aller Kautelen Ausbeuten von 95—98 % liefert.

Die Methode von SNAPPER und LAQUEUR[6]) endlich beruht darauf, daß die Hippursäure mit Essigäther abgetrennt und vom begleitenden Harnstoffe durch Bromlauge oder Xanthydrol befreit wird.

Ursprung der Benzoesäure.

Was nun zunächst die Benzoesäurekomponente betrifft, liegen ja hier die Dinge ziemlich klar. Dieselbe stammt aus einer zweifachen Quelle: Einerseits aus aromatischen Produkten der Pflanzennahrung, welche, wie die Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Chinasäure, Koniferin, Vanillinsäure usw. im Stoffwechsel zu Benzoesäure abgebaut werden[7]). So ist es also nicht zu verwundern, daß die in Form von Hippursäure zur Ausscheidung gelangende Benzoesäuremenge (im menschlichen Harne bei gemischter Ernährung 0,5—1,0 pro Tag) bei reichlichem Genusse von Gemüse und Obst eine Vervielfachung erfahren kann, und daß die Pflanzenfresser weit mehr Hippursäure ausscheiden, als die Fleischfresser. Eine andere wichtige Quelle der Benzoesäure ist jedoch einer der Bausteine des Eiweißmoleküls, das Phenylalanin. Es scheint, daß diese Verbindung im normalen Stoffwechsel leicht einer vollständigen Zerstörung anheimfällt; dagegen wird die durch Eiweißfäulnis im Darme daraus entstehende Phenylpropionsäure nach erfolgter Resorption leicht zu Benzoesäure oxydiert.

---

1) R. COHN, TH. PFEIFFER, C. BLOCH, R. RIECKE, W. WIECHOWSKI. **Literatur über Bestimmung der Hippursäure:** TH. HRYNTSCHAK, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, S. 316. (Ausgef. unter Leitung von O. v. FÜRTH.)

2) W. WIECHOWSKI, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 262.

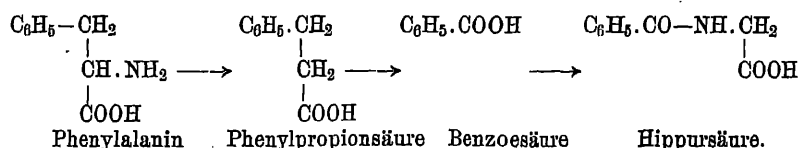
3) H. STEENBOCK (Univ. Wisconsin), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 201.

4) O. FOLIN und F. F. FLANDERS (Harvard Med. School, Boston), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 257. — KINGSBURY and SWANSON, Ebenda 1921, Vol. 48, p. 13.

5) l. c.

6) J. SNAPPER und E. LAQUEUR, Arch. néerland. de Physiol. 1926, Vol. 6, Ronas Ber. Bd. 11, S. 104.

7) Näheres: PINCUSSEN in Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 515.

$$\underset{\text{Phenylalanin}}{C_6H_5{-}CH_2{-}CH.NH_2{-}COOH} \longrightarrow \underset{\text{Phenylpropionsäure}}{C_6H_5.CH_2{-}CH_2{-}COOH} \longrightarrow \underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5.COOH} \longrightarrow \underset{\text{Hippursäure.}}{C_6H_5.CO{-}NH.CH_2{-}COOH}$$

Die Bedeutung der Eiweißfäulnis für die Bildung der Hippursäure und die Tatsache, daß man bei Hunden, indem man den Darm kräftig mit Kalomel desinfiziert, die Hippursäure aus dem Harne zum Verschwinden bringen kann, ist bereits BAUMANN bekannt gewesen. Daß aber auch unabhängig von der Darmfäulnis in den Geweben auch außerhalb der Niere Hippursäure entstehen kann, ist kürzlich gezeigt worden[1].

Unvergleichlich komplizierter, als für die Benzoesäure, liegen aber die Dinge für die andere Komponente des Hippursäuremoleküls: das Glykokoll. Ich glaube, wir werden uns das Verständnis der hier in Betracht kommenden Verhältnisse wesentlich erleichtern, wenn wir Fleischfresser und Pflanzenfresser auseinanderhalten; denn man gelangt mehr und mehr zu der Erkenntnis, »daß«, wie ERNST FRIEDMANN[2] sich ausdrückt, »die Hippursäuresynthese beim Kaninchen und beim Hund nicht nur in verschiedenen Organen, sondern auch auf chemisch prinzipiell verschiedenen Wegen verläuft.«

Hippursäureausscheidung beim Fleischfresser.

Für den Fleischfresser ist aus den klassischen Durchblutungsversuchen von BUNGE und SCHMIEDEBERG vielfach die Folgerung gezogen worden, daß ausschließlich die Niere der Ort der Hippursäuresynthese sei. Diese Annahme ist aber sicherlich nicht zutreffend; denn auch bei nephrektomierten Hunden findet noch eine beträchtliche Hippursäuresynthese statt[3]. Daß die Niere von Tieren und Menschen beim Durchblutungsversuche aus Natriumbenzoat und Glykokoll Hippursäure zu bilden vermag, unterliegt nach SNAPPER[4] allerdings nicht dem geringsten Zweifel. Andererseits enthält die Niere nach SCHMIEDEBERG auch ein Ferment, das Histozym, welches Hippursäure zu Benzoesäure und Glykokoll zu spalten vermag[5] und vielleicht mit dem die Hippursäuresynthese bewerkstelligenden Fermente identisch ist, wie wir ja mehrere Beispiele der Umkehrbarkeit einer Fermentwirkung kennen. Im Ganzen bieten die Erscheinungen beim Fleischfresser nichts Überraschendes dar. Bei Überschwemmung des Organismus mit Benzoesäure verläßt ein großer Teil derselben den Körper wieder in freier Form; ein Teil paart sich mit Glukuronsäure[6]; jener Teil endlich, der als Hippursäure im Harne erscheint, ist nicht so beträchtlich, daß man ihn nicht aus jener Glykokollmenge erklären könnte, welche im Eiweißmolekül vorgebildet ist und welche beim hydrolytischen Zerfalle von Nahrungs- und Gewebseiweiß in Freiheit gesetzt werden kann[7]. (Diese Glykokollmenge entspricht nur 4 bis 5 % des Gesamtstickstoffes, welcher beim Eiweißabbaue mobilisiert wird.) Exogenes Glykokoll bedingt eine geringe Hippursäurezunahme.

---

1) SEKINE (Osaka), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 164, S. 226.

2) E. FRIEDMANN und H. TACHAU (I. med. Klinik, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 35, S. 88.

3) KINGSBURG and BELL, Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 21, p. 297.

4) J. SNAPPER, A. GRÜNBAUM, J. NEUBERG, Nederl. Tydsch. v. Geneesk. 1923, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145, S. 40.

5) N. MUTCH, Journ. of Physiol. 1912, Vol. 44, p. 176.

6) A. J. QUICK (Philadelphia), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67, p. 477.

7) TH BRUGSCH und J. HIRSCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 3, S. 663.

Hippursäure-synthese beim Menschen.

Auch beim Menschen scheinen nach Benzoesäuredarreichung die Verhältnisse, wie BRUGSCH[1]) meint, nicht derart zu liegen, daß der Schluß auf eine anderweitige Entstehung der Glykokollkomponente, als durch hydrolytischen Eiweißzerfall, ein durchaus zwingender wäre. Allerdings stehen sich hier die Ansichten noch schroff gegenüber[2]).

Daß auch beim Menschen die Niere hier eine große Rolle spielt, kann nach den zahlreichen vorliegenden Angaben[3]) nicht wohl bezweifelt werden, denen zufolge bei schweren Nierenerkrankungen die Fähigkeit zur Hippursäuresynthese vermindert oder gar erloschen ist. Man versucht, die Fähigkeit zur Hippursäuresynthese direkt als Funktionsprüfung für die Niere zu verwerten[4]). Daß aber die Niere auch beim Menschen gewiß nicht der einzige Ort der Hippursäuresynthese ist, geht für mich aus einer Beobachtung[5]) klar hervor, wo bei einem Falle schwerster Nephritis $2^1/_2$ g eingeführten benzoesauren Natrons glatt gepaart und als Hippursäure ausgeschieden worden sind. Das normale Maß der Hippursäureausscheidung dürfte etwa $^1/_2$—1 g betragen[6]). Nach Eingabe von 10—15 g benzoesauren Natrons sind bis 90% davon als Hippursäure wiedergefunden worden[7]). Sogar 50 g benzoesauren Natrons an einem Tage sind anstandslos vertragen und zu 45% zu Hippursäure synthetisiert worden[8]), also wahrhaftig eine respektable Leistung. Der Zunahme des Hippursäure-N entspricht sehr begreiflicherweise eine Abnahme des Harnstoff-N[9]). Jener Benzoesäurerest, welcher nicht als Hippursäure versorgt wird, tritt teils in freier Form, teils an Glukuronsäure gepaart, teils aber anscheinend auch in Form noch unbekannter Substanzen in den Harn über.

Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser.

Wesentlich anders liegen die Dinge beim Pflanzenfresser. Nach den übereinstimmenden Angaben von MAGNUS-LEVY[10]), WIECHOWSKI[11]), RINGER[12]) und ABDERHALDEN[13]) kann es keinem Zweifel unterliegen, daß, wenn man den Organismus des Pflanzenfressers mit Benzoesäure überflutet, etwa ein Drittel und mehr des Gesamtstickstoffes in Form von Hippursäure ausgeschieden werden kann. Der Organismus arbeitet dabei freilich nicht unter ganz normalen Bedingungen; auch wird unter der toxischen Wirkung der Benzoesäure vielleicht doch mehr Körpereiweiß zerstört, als unter gewöhnlichen Verhältnissen[14]). Jedenfalls aber erscheint es ganz ausgeschlossen, daß die geringen, im Eiweißmolekül vorgebildeten

---

[1]) TH. BRUGSCH und J. TSUCHIJA, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 5, S. 731, 737.

[2]) J. LEWINSKI (Klin. Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 58, S. 397. — TH. BRUGSCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 5, S. 731.

[3]) Vgl. die Literatur bei F. N. SCHULZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 680—682.

[4]) S. MORGULIS, Arch. of intern. Med. 1923, Vol. 31, p. 116.

[5]) KINGSBURG and SWANSON, Arch. of intern. Med. 1921, Vol. 28.

[6]) J. SNAPPER, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 55.

[7]) J. NEUBERG, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145, S. 249.

[8]) BIGNAMI e BORACCHIA, (Pavia), Ronas Ber. 1924, Bd. 27, S. 336; Bd. 30, S. 418, 531.

[9]) H. B. LEWIS, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18, p. 325.

[10]) A. MAGNUS-LEVY, Münchener med. Wochenschr. 1905, Nr. 45; Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 6, S. 523.

[11]) W. WIECHOWSKI (Pharmakol. Inst. Prag), Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 7, S. 258—262.

[12]) A. J. RINGER (Cornell-Univ. New York), Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 327.

[13]) E. ABDERHALDEN und P. HIRSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 78, S. 292; vgl. auch A. A. EPSTEIN und S. BOOKMAN (New York), s. u.

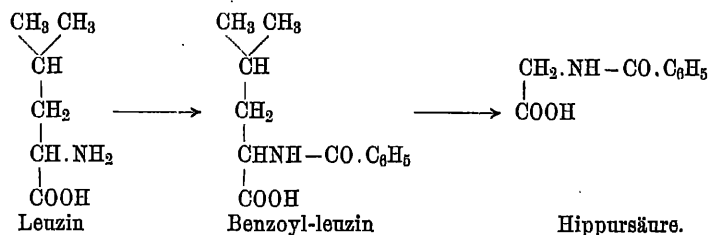
[14]) Vgl. die Befunde von A. A. EPSTEIN und S. BOOKMAN (New York), Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 353.

Glykokollmengen ausreichen könnten, um die stickstoffhaltige Komponente beizustellen. (ABDERHALDEN hat sich übrigens davon überzeugt, daß das Körpereiweiß des Pflanzenfressers nicht reicher an Glykokoll ist, als dasjenige des Fleischfressers[1]). WIECHOWSKI, der in einigen seiner Kaninchenversuche mehr als die Hälfte, einmal sogar 64% des beim Eiweißzerfalle auftretenden Gesamtstickstoffes als Glykokoll zum Vorscheine kommen sah, meint, daß solche Tiere unerschöpflich Glykokoll produzieren, insofern der Synthesenumfang unter gleichen Bedingungen mit der Dauer der Benzoesäurezirkulation wächst und bei tagelanger regelmäßiger Vergiftung unverändert bleibt und er gelangt weiterhin zu der Vermutung, daß das Glykokoll beim Kaninchen die Vorstufe eines großen (wenn nicht des größten) Teiles des ausgeschiedenen Harnstoffes ist. E. FRIEDMANN[2]) konnte auf dem Wege von Durchblutungsversuchen zeigen, daß die Leber des Kaninchens die Fähigkeit besitzt, die zugeführte Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln; da nun aber der Umfang der Hippursäuresynthese durch Zusatz von fertigem Glykokoll nicht beeinflußt wird, gewinnt man den Eindruck, daß die Glykokollkomponente bzw. eine Vorstufe derselben unter der Einwirkung der Benzoesäure in der Kaninchenleber neu entsteht.

Versuche, die im Laboratorium von Graham Lusk[3]) an Schweinen ausgeführt worden sind, ergaben in bezug auf die Hippursäurebildung bei verschiedener Ernährung folgendes: Auch bei reiner Stärkekost kam nach Zufuhr von 16 g Benzoesäure mehr als die Hälfte davon (60%) als Hippursäure im Harne zum Vorscheine. Wurde glykokollfreies Kasein verfüttert, so war die Hippursäureausscheidung nur um weniges höher. Sehr merklich höher (85—89%) aber war die Hippursäureausscheidung, wenn Glykokoll als solches oder Leim als ein sehr glykokollreicher Eiweißkörper verfüttert worden war[4]).

Entstehung des Glykokolls.

Wie soll man nun dies alles zusammenreimen und die Neubildung so gewaltiger Mengen von Glykokoll im intermediären Stoffwechsel verstehen? Man hat an die Möglichkeit gedacht, daß die Benzoesäure sich an die NH_2-Gruppe der Aminosäuren von vornherein anhaftet und an dieser kleben bleibt, während das überstehende Kohlenstoffskelett zerstört wird; z. B.

```
CH3 CH3              CH3 CH3
  \/                   \/
  CH                   CH                         CH2.NH-CO.C6H5
  |                    |                          |
  CH2      ------>     CH2             ------>    COOH
  |                    |
  CH.NH2               CHNH-CO.C6H5
  |                    |
  COOH                 COOH
Leuzin              Benzoyl-leuzin                Hippursäure.
```

Zahlreiche Fütterungsversuche jedoch, die MAGNUS-LEVY mit benzoylierten Aminosäuren ausgeführt hat, vermochten diese Vorstellung nicht zu stützen[5]).

---

[1]) E. ABDERHALDEN, A. GIGON und E. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 311.

[2]) E. FRIEDMANN und H. TACHAU, l. c.

[3]) F. A. CSONKA, Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 60.

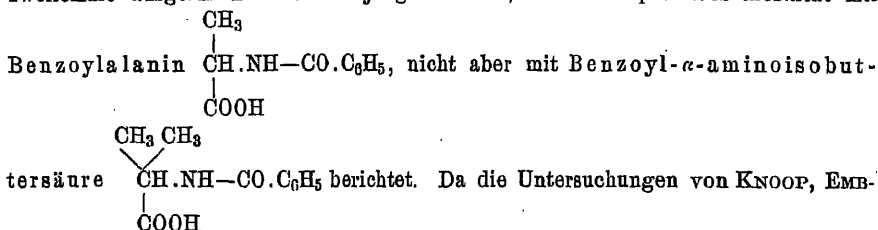
[4]) Bezüglich der scheinbaren Mehrausscheidung von Hippursäure bei Kaninchen nach saurem Futter (Hafer) gegenüber alkalischem Futter (Grünfutter) vgl. ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Pflügers Arch. 1924, Bd. 206. — W. H. GRIFFITHS (St. Louis), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 401.

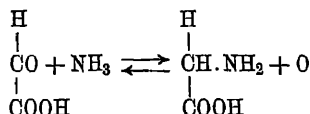
[5]) A. MAGNUS-LEVY, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 6, S. 541.

Zahlreiche weitere Versuche[1], die Hippursäureausscheidung künstlich zu erzwingen, sind mit Glykokoll und glykokollreichen Proteinen positiv, mit anderen Aminosäuren, mit Benzoylalanin sowie Benzoylleuzin negativ oder doch höchst zweifelhaft ausgefallen. Erst in jüngster Zeit[2] wird ein positives Resultat mit Benzoylalanin

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.NH{-}CO.C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

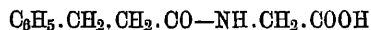
nicht aber mit Benzoyl-α-aminoisobuttersäure

$$\begin{matrix} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\diagup \\ CH.NH{-}CO.C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

berichtet. Da die Untersuchungen von KNOOP, EMBDEN und ihren Mitarbeitern wesentliche Anhaltspunkte für eine sich im Organismus vollziehende Synthese von Aminosäuren aus α-Ketonsäuren und Ammoniak ergeben haben, könnte etwa eine Glykokollsynthese aus Glyoxylsäure und Ammoniak

$$\begin{matrix} H \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{matrix} + NH_3 \rightleftarrows \begin{matrix} H \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + O$$

als ein spezieller Fall dieses Vorganges gelten. Doch haben Versuche, die ich seinerzeit in meinem Laboratorium ausführen ließ[3], keine bestimmten Anhaltspunkte für diese Hypothese ergeben — weder bei Überschwemmung lebender Kaninchen mit glyoxylsaurem Natron bzw. Ammon bei gleichzeitiger Benzoesäurezufuhr noch bei Digestion dieser Salze mit Leberbrei bei Körpertemperatur.

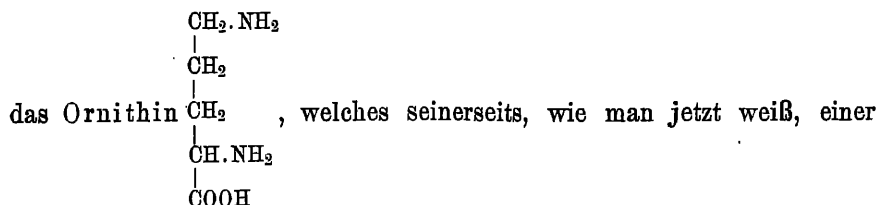
Glykokoll und Ornithin als entgiftende Agentien.

Was die eigentliche Bedeutung des Paarungsvorganges von Glykokoll und Benzoesäure betrifft, war man stets geneigt, denselben als Entgiftung der Benzoesäure zu deuten. Es können auch viele andere aromatische Säuren, der Benzoesäure analog, im Organismus mit Glykokoll gekuppelt werden (s. u. Vorl. 67). Für eine solche Säure, die Phenylpropionsäure $C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$, hat DAKIN direkt gezeigt, daß sie für Katzen sehr giftig ist (wobei im Organismus eine partielle Umwandlung in Azetophenon $C_6H_5.CO.CH_3$ erfolgt); dagegen ist das Paarungsprodukt mit Glykokoll, das Phenylpropionylglykokoll

$$C_6H_5.CH_2.CH_2.CO{-}NH.CH_2.COOH$$

unschädlich. Es ist naheliegend, daran zu denken, daß vielleicht auch bei einem anderen sich im Organismus vollziehenden Paarungsvorgange, demjenigen von Glykokoll mit Cholsäure bei Bildung der Glykocholsäure der Galle, das Glykokoll die Rolle eines entgiftenden Agens spielen könnte. Merkwürdigerweise wird in den Organismus von Vögeln eingeführte Benzoesäure nicht durch Glykokoll unschädlich gemacht; es tritt hier, wie der ausgezeichnete Königsberger Pharmakologe M. JAFFE gefunden hat, ein anderes Spaltstück des Eiweißmoleküls an ihre Stelle,

[1] E. ABDERHALDEN und H. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 91, S. 81. — EPSTEIN and BOOKMANN (Mont-Sinai-Hosp. New York), Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 17, p. 455. — W. H. GRIFFITHS and LEWIS, Ebenda 1923, Vol. 57, p. 1.

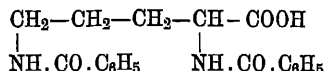
[2] W. H. GRIFFITHS and CAPPEL, Ebenda 1926, Vol. 66, p. 683.

[3] R. SASSA, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 59, S. 353.

das Ornithin $CH_2.NH_2 - CH_2 - CH_2 - CH.NH_2 - COOH$, welches seinerseits, wie man jetzt weiß, einer Spaltung des Arginins (Vorl. 2, S. 20) seine Entstehung verdankt. Dasselbe tritt als eine Dibenzoylverbindung, die Ornithursäure

$$\underset{NH.CO.C_6H_5}{CH_2}-CH_2-CH_2-\underset{NH.CO.C_6H_5}{CH}-COOH$$

im Harne auf.

Aminosäuren.

Aminosäuren im normalen Harne.

Daß α-Aminosäuren, zum mindesten jene optisch-aktiven Konfigurationen derselben, die sich in den Eiweißkörpern unter natürlichen Bedingungen vorgebildet finden, im Stoffwechsel sehr leicht einer vollständigen Zerstörung anheimfallen, kann nicht bezweifelt werden und ist vielfach experimentell erhärtet worden, wenngleich es unter Umständen gelungen ist, bei künstlicher Zufuhr fertiger Aminosäuren einen partiellen Übergang derselben in den Harn zu erzielen[1]). Auch ist unter normalen Verhältnissen die Menge der im Harne auftretenden Aminosäuren sicherlich recht gering. Die Deutung derselben hat überdies zu Meinungsverschiedenheiten Anlaß gegeben, da es sich herausgestellt hat, daß die Hippursäure beim Stehen des Harnes, insbesondere durch Bakterienwirkung, mit größter Leichtigkeit einer Spaltung in ihre Komponenten anheimfällt[2]), daher es in solchen Fällen leicht gelingt, das Glykokoll mit Hilfe der Naphthalinsulfochloridmethode zu isolieren. Andere Aminosäuren, als Glykokoll, scheinen bisher aus normalem Harne nicht mit Sicherheit gewonnen worden zu sein[3]). Es wäre übrigens leicht verständlich, wenn kleine Glykokollmengen, welche der Hippursäuresynthese entgangen oder durch fermentative Spaltung fertiger Hippursäure im Blute oder in den Geweben entstanden sind, in den Harn übertreten[4]).

Die quantitative Bestimmung der Aminosäuren geschieht nach den schon früher erörterten (Vorl. 2, S. 15 und Vorl. 4, S. 44) Prinzipien der Formoltitration nach SÖRENSEN oder der gasometrischen Bestimmung nach VAN SLYKE. Erstere

[1]) E. ABDERHALDEN und P. BERGELL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 39, S. 10. — K. STOLTE (Labor. F. HOFMEISTER, Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 5, S. 15. — M. PLAUT und H. REESE (unter der Leitung von G. EMBDEN) Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 7, S. 425. — E. REISS, Ebenda 1906, Bd. 8, S. 332. — S. OPPENHEIMER, Ebenda 1907, Bd. 10, S. 273. — R. HIRSCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 1, S. 141. — E. ABDERHALDEN und J. MARKWALDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 72, S 63. — E. ABDERHALDEN, A. FURMO, E. GOEBEL und P. STÜBEL, Ebenda 1911, Bd. 74, S. 481.

[2]) Y. SEO (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 58, S. 440.

[3]) E. ABDERHALDEN und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 47, S. 339.

[4]) G. EMBDEN und A. MARX, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 308. — A. BINGEL (Labor. G. Embden, Frankfurt a. M.), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 382. — G. FORSSNER (Klinik Fr. v. Müller), Ebenda 1906, Bd. 47, S. 15. — F. SAMUELY, Ebenda 1906, Bd. 47, S. 376. — G. OEHLER, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 21, S. 48. — A. v. REUSS, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Bd. 22, S. 158.

kann nach WILLSTÄTTER auch in alkoholischer Lösung erfolgen [1]. — Nach letzterem Vorgange [2] wird zunächst der störende Harnstoff durch Sojaurease beseitigt. Dann kann man freie und gebundene Aminosäuren sehr wohl quantitativ bestimmen. Die Methode ist derart verfeinert worden, daß nur ein halbes Milligramm Amino-Stickstoff erforderlich ist, um genaue Resultate zu erlangen.

...scheidung Amino-...n unter ...logischen ...ngungen.

Mehr Interesse als das Vorkommen von geringen Mengen von Aminosäuren im normalen Harne bietet der Umstand, daß man ihre Ausscheidung unter gewissen pathologischen Verhältnissen ganz erheblich vermehrt gefunden hat. So zunächst bei gewissen schweren Infektionskrankheiten, so bei Typhus, Flecktyphus, Scharlach, Pneumonie und Variola, (nicht aber bei Masern und Diphtherie) [3]. Zahlreich sind die Befunde über vermehrte Aminosäurenausscheidung bei Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie [4]; ich habe bereits erwähnt, daß man diese Erscheinung mit der diesen Zuständen eigentümlichen Steigerung autolytischer Vorgänge in der Leber in Zusammenhang gebracht hat. Jedoch auch bei anderen schweren Schädigungen der Leberfunktion [5] hat man Ähnliches beobachtet; so bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff, Blausäure und bei degenerativen Prozessen verschiedener Art, welche die Leber betreffen, so insbesondere bei der Zirrhose, dem Karzinom, der Fettleber und der Syphilis der Leber. EPPINGER hat nur bei schweren, nicht aber bei leichten Fällen von Ikterus reichlich Aminosäuren im Harne angetroffen. Man hatte gehofft, den Befund einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren insbesondere nach künstlicher Zufuhr dieser, also gewissermaßen eine »alimentäre Aminurie«, zu diagnostischen Schlüssen in bezug auf die Intaktheit der Leberfunktion verwerten zu können [6]. Die Relation $\frac{\text{Amino-N}}{\text{Gesamt-N}}$ scheint im Harn unter normalen Verhältnissen, außerordentlich konstant zu sein [7]. Ob aber damit praktisch etwas anzufangen ist, erscheint vorderhand zweifelhaft [8]. Man hat eine Vermehrung der Aminosäurefraktion gelegentlich auch bei verschiedenen Zuständen bemerkt, bei denen es ganz und gar nicht selbstverständlich ist, daß es sich gerade um eine »Störung der Leberfunktion« handeln muß, so bei der Gravidität [9],

---

[1] F. W. FOREMAN, Biochem. Journ. 1920, Vol. 14. — R. WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ, Ber. d. d. chem. Ges. 1921, Bd. 54, S. 2988.

[2] D. VAN SLYKE, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 16.

[3] v. JAKSCH, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 47 I; 1903, Bd. 50, S. 167. — F. ERBEN, Zeitschr. f. Heilk. 1904, Bd. 25, S. 33; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 43, S. 320; Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörungen 1911, Bd. 2, S. 252. — A. PRIMAVERA (Neapel), Giorn. Internaz. di Scienze Med. Bd. 30, zit. nach Biochem. Zentralbl. 1909/10, Bd. 9, Nr. 880.

[4] **Literatur über den Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie usw.:** C. NEUBERG, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 4 II, S. 336—337.

[5] W. FREY (Klinik D. Gerhardt, Basel), Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 72, S. 383. — F. FALK und P. SAXL (Klinik v. Noorden, Wien), Ebenda 1911, Bd. 73, S. 131. — N. MASUDA (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Path. 1911, Bd. 8, S. 629. — H. EPPINGER in Kraus und Brugsch. Spez. Path. 1923, Bd. 6 II.

[6] K. GLÄSSNER, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 4, S. 336. — H. JASTROWITZ (Med. Klinik Kiel), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 463.

[7] SVEN ZANDREN, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 94.

[8] Vgl. H. ISHIHARA, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 315 (unter Leitung von O. v. Fürth).

[9] E. C. VAN LEERSUM, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 11, S. 121. — C. ROLLA, Pathologica Bd. 2, S. 575, zit. nach Jahresber. f. Tierchem. 1910, Bd. 40. — F. FALK und O. HESKY (Klinik v. Noorden und Schauta, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 71, S. 261. — M. HONDO, Journ. of Biochem., Tokyo 1923, Vol. 2, p. 351.

der Gicht[1]), dem Diabetes[2]), der Leukämie[3]) und nach großen Blutverlusten[4]). Unter physiologischen Bedingungen scheint die Aminosäureausscheidung beim Säugling[5]) größer zu sein, als beim Erwachsenen. Sehr merkwürdig ist der Befund einer kolossalen Vermehrung der Aminosäurefraktion bei entsprechender Abnahme des Harnstoffes im Harne winterschlafender Murmeltiere[6]). Es kann ja immerhin sein, daß es später einmal möglich sein wird, alle diese so heterogenen Dinge von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus zu verstehen und zu erklären; ich fühle mich aber vorderhand außerstande, einen solchen ausfindig zu machen, ohne mich in gekünstelte und willkürliche Hypothesen zu verlieren. So sehr ich den heuristischen Wert von Hypothesen zu schätzen weiß, meine ich doch, daß gerade der Stoffwechselchemiker allen Grund hat, auf dem Boden der Tatsachen zu bleiben, wenn er nicht Gefahr laufen will, jeden Boden unter seinen Füßen zu verlieren.

Zystinurie und Diaminurie.

Alle diese Befunde über das Vorkommen von Aminosäuren im Harne haben ein erhöhtes Interesse gewonnen, seitdem wir gelernt haben, dieselben mit zwei seltenen und merkwürdigen Stoffwechselanomalien, der Zystinurie und der Diaminurie[7]), unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte zu betrachten. In der Norm wird das Zystin im Organismus prompt zerstört. Der Hund scheidet den Schwefel eingeführten Zystins zu etwa $^2/_3$ als gewöhnliches Sulfat, zu $^1/_3$ als »neutralen Schwefel« aus, welcher letztere wieder zu einem erheblichen Teile aus Thiosulfat besteht. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß das Zystin[8]) im Harne zur Ausscheidung kommen und sich durch Bildung von Konkrementen, sowie von Sedimenten verraten kann, welche durch ihre Kristallform (regelmäßige sechsseitige Täfelchen) auffällig sind. E. Baumann und L. v. Udránzky haben in einem Falle von Zystinurie die Gegenwart von Diaminen im Harne nachgewiesen. Im Lichte der bei früherer Gelegenheit (Vorl. 5, S. 57) erwähnten Untersuchungen A. Ellingers können wir nicht im Zweifel darüber sein, daß in einem solchen Falle gewisse Bausteine des Eiweiß-

---

1) A. Ignatowski (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 388; vgl. dagegen A. Lipstein (Klinik v. Noorden, Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 527.

2) Mies, Münchener med. Wochenschr. 1894, S. 671. — Nicola, Giorn. d. R. Accad. di Torino, Anno 1904, Vol. 67, Serie IV, Vol. 10, p. 83. — E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 51. — M. Labbé und H. Bith, C. R. Soc. de Biol. 1911, Bd. 71, S. 348.

3) Ignatowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd 92, S. 388.

4) D. Fuchs (Klausenburg), Zeitschr. f physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 482.

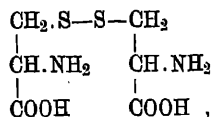
5) F. W. Schlutz, Jahresber. f. Kinderheilk. 1910, Bd. 72 (Ergänzungsh.). — R. Kadlich und P. Grosser, Ebenda, Bd. 75, S. 4.

6) K. Nagai (Labor. Verworn, Göttingen), Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1906, Bd. 9, S. 306—334.

7) **Literatur über Zystinurie und Diaminurie:** E. Friedmann, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 16. — F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. 1909, S. 385 bis 389. — J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 192—195. — A. Ellinger, Ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 660—664. — C. Neuberg, Ebenda 1910, Bd. 4 II, S. 338. — C. E. Simon und D. G. J. Campbell, John Hopkins Hospital Bulletin 1904, Bd. 15, S. 365. — L. Krehl, Pathol. Phys., 9. Aufl. 1918, S. 172—174. — G. Rosenfeld (Breslau), Asher-Spiros Ergebn. 1920, Bd. 18, S. 118—140. — L. Pincussen, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 512—513. — A. Gottschalk, Ebenda, Bd. 8, S. 864—876.

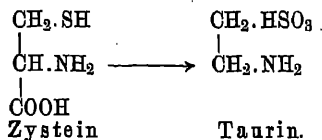
8) Die Zystinausscheidung im Harne kann auf kolorimetrischem Wege verfolgt werden: Das Zystin gibt mit Phosphorwolframsäure eine Blaufärbung erst bei Zusatz von Natriumsulfit, die Harnsäure aber direkt. Das Zystin wird demzufolge aus der Zunahme der Färbung bei Zugabe von Na_2SO_3 bestimmt. (J. M. Looney, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 54, p. 171).

moleküls sozusagen an die Oberfläche des Stoffwechsels gelangen, welche unter normalen Verhältnissen in der Tiefe desselben einer vollständigen Zerstörung anheimfallen; und zwar handelt es sich einerseits um die schwefelhaltige Komponente des Proteins, das Zystin

$$\begin{array}{ll} CH_2.S-S-CH_2 & \\ | \qquad\qquad | & \\ CH.NH_2 \quad CH.NH_2 & \\ | \qquad\qquad | & \\ COOH \quad\; COOH\ , & \end{array}$$

andrerseits aber um die Diamine Putreszin (Tetramethylendiamin) $CH_2.NH_2-CH_2-CH_2-CH_2.NH_2$ und Kadaverin (Pentamethylendiamin) $CH_2.NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.NH_2$, von denen das erstere aus dem Ornithin, das letztere aus dem Lysin durch Kohlensäureabspaltung hervorgeht. Das Ornithin wiederum ist, wie ich bereits im Laufe dieser Vorlesung erwähnt habe, als ein Spaltungsprodukt des Arginins aufzufassen. Die wahre Bedeutung der Zystinurie und der Diaminurie ist aber erst durch die Beobachtungen von A. Löwy und C. Neuberg an einem Falle von Zystinurie in das rechte Licht gerückt worden. Diese bemerkten nämlich bei dem von ihnen beobachteten Individuum, daß demselben die Fähigkeit mangelte, eingeführte Mono- und Diaminosäuren, die im normalen Organismus einer vollkommenen Zerstörung anheimfallen, zu verbrennen. Während eingeführte Monoaminosäuren zum Teile unverändert im Harne zum Vorscheine kamen, wurde nach Zufuhr von Lysin das Kadaverin, nach Zufuhr von Arginin aber das Putreszin zur Ausscheidung gebracht. Nach Neuberg muß man übrigens bei der Zystinurie, welche eine ausgesprochen familiäre Diathese ist, verschiedene Grade unterscheiden: Es gibt zunächst leichte Fälle, welche zwar Zystin ausscheiden, andere Aminosäuren aber verbrennen[1]); es gibt mittelschwere Fälle, wo zwar keine Monaminosäuren spontan ausgeschieden werden, wohl aber alimentäre Aminurie und Diaminurie besteht. Nur in den schwersten Fällen kommt es zur spontanen Ausscheidung von Aminosäuren, wie dies bei einem von Abderhalden und Schittenhelm beobachteten Patienten der Fall war.

Bemerkenswerterweise vermag ein Zystinuriker, der Aminosäuren schlecht ausnützt, Dipeptide besser, höher zusammengesetzte Eiweißderivate aber noch besser zu verwerten[2]). Es wird so verständlich, wieso diese Anomalie nicht mit schweren Stoffwechselalterationen einherzugehen braucht und tatsächlich jahrelang bestehen kann, ohne sich durch auffällige Symptome zu verraten.

Wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 26, S. 359) auseinandergesetzt habe, steht das Zystin zu einem der beiden in der Galle vorkommenden Paarungsprodukte der Cholsäure, dem Taurin in naher Beziehung:

$$\begin{array}{lcl} CH_2.SH & & CH_2.HSO_3 \\ | & & | \\ CH.NH_2 & \longrightarrow & CH_2.NH_2 \\ | & & \\ COOH & & \\ \text{Zystein} & & \text{Taurin.} \end{array}$$

Verabreicht man Zystin an normale Individuen, so erscheint ein großer Teil des darin enthaltenen Schwefels in oxydierter Form, als Schwefelsäure, im Harne. Ver-

[1]) Fälle von Ch. E. Simon, C. Alsberg und O. Folin, A. E. Garrod und W. H. Hurtley, H. B. Williams und C. G. L. Wolf.

[2]) A. Loewy und C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 2, S. 438.

abreicht man aber gleichzeitig mit dem Zystin Natriumcholat, so geht einerseits die Taurocholsäure anscheinend in vermehrter Menge in die Galle über, andrerseits wird so ein größerer Teil des Zystinschwefels der Oxydation zu Schwefelsäure entzogen. Beim Zystinuriker soll dagegen der letztere Effekt der Cholsäurefütterung angeblich ausbleiben, woraus auf eine Störung der Taurocholsäuresynthese geschlossen worden ist. Dieser Deutung steht jedoch eine Beobachtung HANS EPPINGERS gegenüber, der bei der Sektion eines Falles schwerer Zystinurie die Relation Glykocholsäure: Taurocholsäure in der Galle nicht auffallend verschoben gefunden hat[1]. Ein interessantes Pendant zu diesen Beobachtungen bildet ein Fall von Leberzirrhose, der mit Acholie und Zystinurie einherging und der so gedeutet worden ist, daß hier die normale Taurocholsäuresynthese infolge Erkrankung des Leberparenchyms ausgeblieben und das disponible (der Umwandlung zu Taurin entgangene) Zystin als solches in den Harn übergetreten war[2].

Es gibt seltene Fälle dieser sonderbaren Diathese, wo der ganze Organismus von Zystin überschwemmt ist. So erschienen bei der Sektion eines Knaben die ganzen Organe mit punktförmigen Zystin-Infiltraten übersät[3]. Zwei andere Kinder derselben Familie waren derselben Anomalie erlegen, deren Analogie mit einer anderen familiären Diathese, der Alkaptonurie, sich aufdrängt.

Man hat Störungen der Darmtätigkeit und der Leber für dieselbe verantwortlich machen wollen. Auffallend ist die Tatsache, daß Überschwemmung des Organismus mit Natriumbikarbonat die Zystinausscheidung zurückzudrängen vermag[4]. Dieselbe scheint eher mit der exogenen Nahrungszufuhr, als mit dem endogenem Eiweißzerfall zusammenzuhängen[5].

Entstehung der Aminosäuren im Organismus.

Die Frage der Entstehung der Aminosäuren im Organismus ist schon früher (Vorl. 44) gestreift worden und wird noch später im Zusammenhange mit den Problemen des allgemeinen Stoffwechsels diskutiert werden (siehe u. Vorl. 67). Es mag hier genügen, anzuführen, was ein Kenner dieses Gebietes, der Stoffwechselphysiologe CASPARI[6] zusammenfassend über die Synthese der Aminosäuren im Organismus sagt: »Überblicken wir alles, was über die Synthese der Aminosäuren im Organismus bekannt ist, so kann man mit Sicherheit sagen, daß einzelne Monaminosäuren, vor allem das Glykokoll, im Organismus synthetisch bereitet werden können. Für manche, z. B. die Glutaminsäure, ist es noch zweifelhaft, während es für das Prolin, Zystin, die Diaminosäuren (— also Lysin und Ornithin, bzw. Arginin —) und vor allem die Aminosäuren der zyklischen Reihe (— also Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan und Histidin) festzustehen scheint, daß der Organismus sie nicht aus irgendwelchen Bausteinen aufzubauen vermag.«

---

[1] H. EPPINGER, Arch. f. exper. Pathol. 1923, Bd. 97, S. 51.
[2] Beobachtung von MORAWSKY, zit. nach WOHLGEMUTH, Deutsche Klinik 1907, Bd. 11, S. 329.
[3] ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 391.
[4] G. ROSENFELD, l. c.
[5] LOONEY, BERGLUND and GRAVES, Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 57, p. 574.
[6] W. CASPARI und E. STILLING, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 714.

XLVIII. Vorlesung.

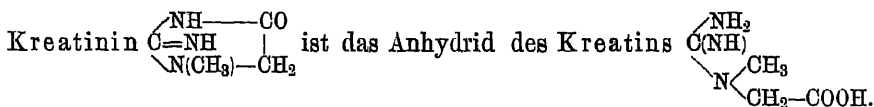
Kreatin und Kreatinin. — Andere Harnbasen.

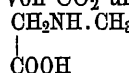
Kreatin und Kreatinin.

In der heutigen Vorlesung sollen uns zunächst zwei wichtige Endprodukte des Stoffwechsels, das Kreatin und das Kreatinin, eingehender beschäftigen. Die Bedeutung dieser beiden, eng miteinander zusammenhängenden Substanzen leuchtet ohne weiteres ein, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ein erwachsener Mensch im Mittel etwa ein Gramm Kreatinin im Laufe von 24 Stunden im Harne zur Ausscheidung bringt, daß diese Substanz sonach ihrer Menge nach unter jenen Exkretionsprodukten des Säugetierorganismus im Vordergrunde steht, welche den einer Umwandlung in Harnstoff entgangenen Stickstoffanteil beherbergen.

Wenn wir nun versuchen, uns klar zu machen, was wir über Wesen und Bedeutung dieser Produkte eigentlich wissen, so ist der erste Eindruck, der uns insbesondere bei einer historischen Verfolgung dieses Stoffwechselproblemes zuteil wird, ein höchst verwirrender, ja geradezu deprimierender. Arbeitet man sich aber unverdrossen durch das Gestrüpp von wirklichen und vermeintlichen Widersprüchen, welches den Boden dieses Terrains bedeckt, hindurch, so merkt man allmählich mit freudiger Genugtuung, daß die Sache im Grunde genommen gar nicht so schlimm steht, als es zunächst den Anschein hatte. Die Pionierarbeit der letzten Dezennien hat den Boden gründlich gerodet und wenn wir heute Umschau halten wollen, gibt es nach mehr als einer Richtung hin einen freien Ausblick.

Chemisches Verhalten.

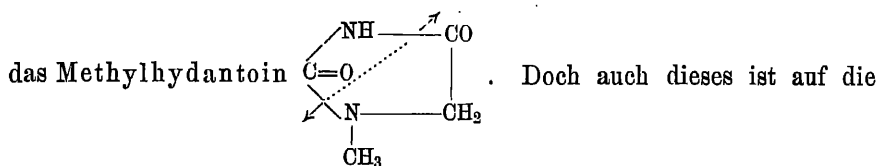
Wir haben schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 17) uns mit dem Kreatin als einem wichtigen Bestandteile des Muskels befaßt. Das Kreatinin $C{\begin{smallmatrix}\diagup NH \text{———} CO \\ = NH \quad\quad | \\ \diagdown N(CH_3) \text{—} CH_2\end{smallmatrix}}$ ist das Anhydrid des Kreatins $C{\begin{smallmatrix}\diagup NH_2 \\ (NH) \\ \diagdown N{\begin{smallmatrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown CH_2\text{—}COOH.\end{smallmatrix}}\end{smallmatrix}}$

Was nun zunächst die chemische Charakteristik des Kreatinins[1]) betrifft, kristallisiert es in farblosen Prismen, die in Wasser und warmem Alkohol leicht löslich, in Äther dagegen fast unlöslich sind. Es ist als Base durch Phosphorwolframsäure fällbar und gibt viele Metallsalzverbindungen. Unter diesen hat früher die Chlorzinkdoppelverbindung zur Isolierung und Bestimmung des Kreatinins vielfache Verwendung gefunden. Alkalische Kupferoxydlösung wird beim Erwärmen entfärbt, ohne daß es in der Regel zu einer Oxydulabscheidung käme. Das Kreatinin kann sich daher bei der Fehlingschen Probe störend

---

[1]) Ausführliches über die Chemie des Kreatins und Kreatinins. O. Riesser in Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Abt. I, Teil 7, S. 863—876, 881—898.

bemerkbar machen. Dagegen wird eine alkalische Wismutlösung (NYLANDERS Reagens), von Kreatinin nicht reduziert.

Das Kreatinin gibt schöne Farbenreaktionen: Die Jaffesche Reaktion (Rotfärbung mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung) sowie die Weyl-Salkowskische Reaktion: Versetzt man einen normalen Harn mit einigen Tropfen einer frisch bereiteten Nitroprussidnatriumlösung, sodann mit Natronlauge, so tritt eine rubinrote Färbung auf, die bald zu gelb verblaßt. Wird die abgeblaßte Lösung nach Ansäuern mit Essigsäure erhitzt, so sieht man, wofern die Begleitumstände günstig sind, eine grünblaue Färbung und die Abscheidung von Berlinerblau.

Die hydrolylytische Spaltung des Kreatins und des Kreatinins verläuft ganz im gleichen Sinne. Beim Kochen mit Baryt wird erst die Imidogruppe als Ammoniak eliminiert und es entsteht aus dem Kreatinin das Methylhydantoin

```
   /NH ——— CO
C=O        |
   \N ——— CH2
    |
   CH3
```

. Doch auch dieses ist auf die Dauer nicht beständig; es zerfällt unter Aufnahme von $2H_2O$ an der durch den Pfeil angedeuteten Stelle unter Abgabe von CO_2 und NH_3 und schließlich bleibt Sarkosin (= Methylglykokoll) $CH_2NH.CH_3$ | $COOH$ zurück. Doch tritt bei der Spaltung auch Harnstoff unter Beteiligung der Imidgruppe auf[1].

Quantitative Bestimmung

In der Entwicklung der Kreatinfrage macht sich, wie so oft in der physiologischen Chemie, die Tatsache bemerkbar, daß ein wirklicher Fortschritt erst von dem Augenblick an bemerkt wurde, als die analytische Chemie der physiologischen Forschung eine handliche Bestimmungsmethode zur Verfügung gestellt hatte, mit der sich bequem wirtschaften ließ. So sind wir denn O. FOLIN[2]) für sein sorgsam ausgearbeitetes Verfahren der Kreatininbestimmung zu großem Danke verpflichtet. Dabei wird die Jaffesche Reaktion, i. e. die schöne Rotfärbung, welche das Kreatinin mit Natronlauge und Pikrinsäure liefert, zum Zwecke einer kolorimetrischen Bestimmung verwertet. Wird durch Einwirkung chemischer Agentien die Umwandlung des Kreatins in Kreatinin quantitativ vollzogen (wie dies bei dem Vorgange von BENEDIKT und MYERS[3]) durch Erhitzen mit Salzsäure im Autoklaven geschieht)[4]), so kann man auch das Kreatin nach dem gleichen Prinzipe bestimmen. Ältere Lösungen von Pikrinsäure sind nicht brauchbar, wenn es sich um sehr kleine Kreatininmengen handelt, da sie selbst mit Natronlauge eine rote Färbung geben[5]). — Azeton und Azetessigsäure stören die Reaktion und müssen entfernt werden[6]). — Es ist geraten worden, bei der Überführung von Kreatin in Kreatinin die Anwendung höherer Temperaturen

---

[1]) O. H. GAEBLER (Jowa), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 69, p. 613.

[2]) O. FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 223.

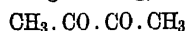
[3]) F. G. BENEDIKT und V. C. MYERS (Wesleyan Univ.), Amer. Journ. of Physiol. 1907, Vol. 18, p. 397.

[4]) Bei Anwesenheit von Zucker, wo die Kreatinbestimmung gewissen Schwierigkeiten begegnet, empfiehlt es sich nach W. C. ROSE (Univ. of Pennsylvania, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 73), das Kreatin durch Erhitzen mit Phosphorsäure im Autoklaven in Kreatinin überzuführen.

[5]) HUNTER and CAMPBELL, FOLIN and DAISY, Journ. of biol. Chem. 1916/17, Vol. 28.

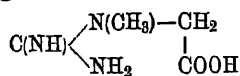
[6]) BLAU (Labor. v. Graham Lusk), Ebenda 1921, Vol. 48.

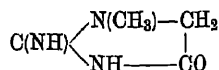
ganz zu vermeiden und mit normaler Salzsäure einen Tag bei 63° zu halten[1]. Es ist aber fraglich, ob dies ein besonderer Vorteil sei; die Resultate sind so ziemlich dieselben, wie mit den alten Methoden[2]. Bezüglich weiterer Einzelheiten verweise ich Sie auf M. BÜRGERS neue Monographie[3]. Es wäre sicherlich sehr erwünscht, wenn wir über ein direktes bequemes Verfahren zur Kreatinbestimmung verfügen würden. Ob der Vorschlag, die Orangefärbung, welche das Diazetyl[4])

$$CH_3.CO.CO.CH_3$$

mit dem Kreatin (nicht aber dem Kreatinin) gibt, zu einer kolorimetrischen Bestimmung zu verwerten, sich bewähren wird, bleibt abzuwarten; die so erhaltenen Resultate scheinen mit denjenigen des Folinschen Verfahrens nicht völlig übereinzustimmen.

Zusammenhang zwischen Kreatin und Kreatinin.

Die Klärung des Kreatinproblemes[5] ist durch den Umstand verzögert worden, daß der physiologische Zusammenhang zwischen dem Kreatin

$$C(NH)\begin{cases} N(CH_3)-CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\;\; COOH \end{cases}$$

und seinem Anhydride, dem Kreatinin

$$C(NH)\begin{cases} N(CH_3)-CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \\ NH\text{——}CO \end{cases}$$

immer und immer wieder geleugnet worden ist. Man tut sicherlich gut, den »Gefühlen« in der physiologischen Chemie keinen allzugroßen Platz einzuräumen; man kann aber, vorderhand wenigstens, doch nicht ganz ohne dieselben auskommen. So muß z. B. meiner Meinung nach ein richtiges biochemisches Empfinden uns von vornherein sagen, daß zwei Substanzen, wie das Kreatin und Kreatinin, von denen die eine in die andere durch die einfachsten chemischen Eingriffe (wie durch Kochen mit Säure) übergeführt werden kann, in einem unmittelbaren physiologischen Zusammenhange stehen müssen. Heute darf ein solcher Zusammenhang auf Grund der Arbeiten der Schule PEKELHARINGS wirklich für bewiesen gelten und wir sind berechtigt, anzunehmen, daß das Kreatinin des Harnes einer Anhydrierung des (primär im Gewebsprotoplasma auftretenden oder mit der Fleischnahrung eingeführten) Kreatins seine Entstehung verdankt[6]. Diese Anhydrierung braucht jedoch keine vollständige zu sein, derart, daß neben dem Kreatinin im Harne größere oder geringere Kreatinmengen auftreten können. Man wird sich daher bei biologischen Untersuchungen niemals mit einer Bestimmung des Kreatinins begnügen dürfen, sondern wird stets mit der Summe der genannten Substanzen zu rechnen haben. Im Vogelharne tritt das Kreatinin dem Kreatin gegenüber in den Hintergrund[7].

---

1) A. HAHN und L. SCHÄFER (physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. 1923, Bd. 78, S. 155.

2) RIESSER, Ronas Ber, Bd. 20, S. 301.

3) M. BÜRGER, Abderhaldens Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 5. . . .

4) G. S. WALPOLE (Wellcome Research Laboratories), Journ. of Physiol. 1911, Vol. 42, p. 301.

5) **Literatur über den Kreatinstoffwechsel**: C. A. PEKELHARING, Zentralbl. f. Stoffwechselkr. 1909, Nr. 8. — A. SCHITTENHELM, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 4 I, S. 535—539. — O. FÜRTH, Oppenheimers Handb. 1925. Bd. 8, S. 627—635.

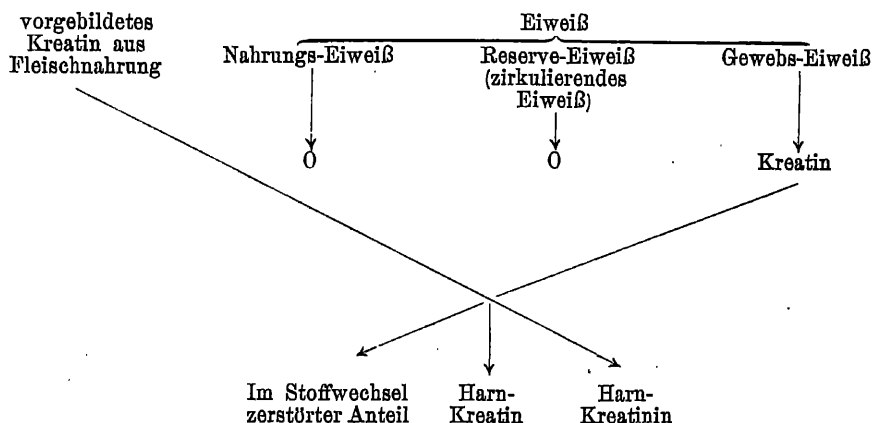
6) Vgl. E. P. CATHCART (Glasgow), Journ. of Physiol. 1909, Vol. 39, p. 320. — D. NOËL PATON, Ebenda 1910, Vol. 39, p. 485.

7) D. NOËL PATON, l. c.

Kreatase und Kreatinase.

Das Studium der Kreatinfrage wird durch den Umstand wesentlich erschwert, daß, neben der (anscheinend durch die Tatigkeit anhydrierender Fermente sich vollziehenden) Umwandlung des Kreatins in Kreatinin, in den Geweben auch eine Zerstörung beider Substanzen vor sich geht. GOTTLIEB und STANGASSINGER[1]), denen wir diese wichtige Erkenntnis verdanken, schreiben dieselben der Tätigkeit besonderer Fermente (Kreatase und Kreatinase) zu. Die Arginase ist dabei nicht beteiligt[2]). Der chemische Verlauf dieses Zerstörungsprozesses, der sich auch in überlebenden Organen vollzieht, ist unbekannt. Das zyklisch gebaute Kreatinin wird offenbar schwerer angegriffen als das Kreatin. Parenteral in den Kreislauf von Säugetieren gelangtes Kreatin wird, nach Untersuchungen PEKELHARINGS und seiner Mitarbeiter[3]), teilweise im Organismus zerstört[4]), teilweise als solches, teilweise aber nach Anhydrierung als Kreatinin ausgeschieden und zwar scheint die Leber sowohl bei dem Zerstörungs- als auch bei dem Anhydrierungsvorgange eine wichtige Rolle zu spielen. Neben diesem Zerstörungsvorgange kommt bei Versuchen, in denen Kreatin oder Kreatinin per os beigebracht wurde, auch noch die bakterielle Zerstörung desselben im Darmkanale in Betracht, so daß man sich nicht darüber wundern darf, wenn bei derartigen Experimenten nur ein Bruchteil der eingeführten Substanzen schließlich im Harne zum Vorscheine kommt[5]).

Endogener und exogener Anteil der Kreatin-Kreatinin-ausscheidung.

Versuchen wir es nun, uns klar zu machen, welchen Quellen das im Harne enthaltene Kreatin und Kreatinin entstammen kann. Anlehnend an eine von LAFAYETTE MENDEL herrührende lichtvolle Darlegung dieses Problemes[6]) dürfte uns nachstehendes Schema am schnellsten über den Sachverhalt orientieren:

[1]) R. GOTTLIEB und R. STANGASSINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 1; 1908, Bd. 55, S. 295, 322.

[2]) H. D. DAKIN (Labor. C. A. Herter, New York), Journ. of biol. Chem. 1907, Bd. 3, S. 435.

[3]) C. A. PEKELHARING und C. J. C. VAN HOOGENHUYZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 395; vgl. auch P. A. LEVENE und L. KRISTELLER, Amer. Journ. of Physiol. 1909, Vol. 24, p. 44.

[4]) Nach subkutaner Kreatin-Injektion beim Menschen wird nur etwa $1/4$ davon als Kreatinin im Harne ausgeschieden. LYMAN and TRIMBY, Journ. of biol. Chem. 1917, Vol. 29.

[5]) W. CZERNECKI (Labor. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 294. — P. NAWIASKY (Labor. M. Rubner), Arch. f. Hygiene 1908, Bd. 66, S. 239. — R. H. A. PLIMMER, M. DICK und C. C. LIEB, Journ. of Physiol. 1909/10, Vol. 39, p. 112.

[6]) L. B. MENDEL and W. C. ROSE, Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 249.

Sie sehen also, daß, (ganz ähnlich wie man bei den Purinkörpern des Harnes einen endogenen und exogenen Anteil unterscheidet), man eine analoge Sonderung auch in bezug auf die Kreatin-Kreatininausscheidung durchzuführen in der Lage ist. Daß reichliche Kreatinzufuhr in Gestalt von Fleischnahrung oder von Liebigschem Fleischextrakte die Menge des Kreatin-Kreatinins im Harne zu vermehren vermag, ist durch zahlreiche Beobachtungen sichergestellt worden. Man kann diese exogene Komponente leicht durch den Hungerzustand oder durch Zufuhr kreatinfreier Nahrung ausschalten. Da hat sich denn die interessante Tatsache herausgestellt, daß die Kreatininausscheidung unter solchen Verhältnissen zwar individuelle Schwankungen aufweist, bei demselben normalen Individuum jedoch jahrelang konstant bleiben kann[1]). Es erinnert dies an die Beobachtungen von Burian und Schur, welche in Bezug auf die endogene Purinkomponente eine ähnliche individuelle Konstanz festzustellen vermochten.

Versuchen wir nunmehr, uns zurechtzulegen, inwiefern man berechtigt ist, einen Zusammenhang zwischen Gewebseiweißzerfall und Kreatinbildung im Stoffwechsel anzunehmen.

Wie Sie aus obigem Schema ersehen, nehmen wir an, daß weder das Nahrungseiweiß, noch das leicht mobilisierbare »zirkulierende« Eiweiß eine Quelle des Kreatins und seines Anhydrids, des Kreatinins bildet. Es ergibt sich dies ohne weiteres aus der Tatsache, daß die Kreatin-Kreatininausscheidung nicht etwa dem Gesamteiweißumsatze[2]) parallel geht, vielmehr von der Aufnahme eiweißhaltiger Nahrung innerhalb weiter Grenzen unabhängig erscheint.

Beziehung der Kreatin-Kreatininausscheidung zum Gewebseiweißzerfalle.

Dagegen sehen wir eine vermehrte Ausscheidung des Kreatins und Kreatinins vielfach dort in Erscheinung treten (— und dies scheint mir der Kernpunkt des ganzen Problemes zu sein —), wo Gewebseiweiß in größerem Umfange zerfällt, so im Hunger[3]), im Fieber[4]), und bei Diathermie, bei Infektionskrankheiten, beim Diabetes[5]), bei der Phloridzin-[6]) und Phosphorvergiftung[7]), beim Aufenthalte in einem sauerstoffarmen Medium[8]) und nach anstrengender Muskelarbeit[9])

---

[1]) O. Folin (Waverley), Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 13, p. 84. — C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh (Physiol. Labor. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 161; 1909, Bd. 59, S. 101.

[2]) J. Forschbach und S. Weber (Klinik Minkowski, Greifswald), Zentralbl. f. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1906, S. 569.

[3]) E. P. Cathcart (Glasgow), Journ. of Physiol. 1909, Vol. 39, p. 311. — L. B. Mendel und W. C. Rose (Yale University), Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 255.

[4]) H. Rietschel, Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 61, S. 621. — O. af Klercker (Lund), Zeitschr. f. klin. Med. 1909, Bd. 68, S. 22. — A. Skutetzky (Klinik v. Jaksch, Prag), Deutsch. Arch. f klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 423. — M. Bürger, Zeitschr. f. exper. Med. 1921, Bd. 12.

[5]) R. A. Krause (Edinburg), Quarterl. Journ. of Physiol. 1910, Vol. 3, p. 289. — R. A. Krause und W. Cramer, Journ. of Physiol. 1910, Vol. 40, p. 1.

[6]) E. P. Cathcart und M. R. Taylor (Glasgow), Journ. of Physiol. 1910, Vol. 41, p. 276.

[7]) G. Lefmann (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 476.

[8]) C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh (Labor. Pekelharing, Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 41. S. 101.

[9]) **Ältere Literatur über die Beziehung des Kreatins zur Muskeltätigkeit:** (Liebig, Sarakow, Szelkow, Ranke, Nawrocki, C. Voit, Monari, Grocco, Moitessier, Gregor); vgl. O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 603—605.

(auch bei Chorea, Tetanie und hysterischen Krämpfen). Es ist nun in hohem Grade lehrreich, daß letzteres namentlich dann der Fall ist, wenn infolge mangelhafter Nahrungszufuhr die Arbeitsleistung gewissermaßen auf Kosten des arbeitenden Apparates erfolgt. Es scheint, daß die Arbeit beim vollernährten Menschen und Tiere nicht notwendigerweise zu einer Steigerung der Kreatin-Kreatininausscheidung führen muß; im Hungerzustande dagegen dürfte dies der Fall sein. Beim Phloridzindiabetes kommt es insbesondere dann zur vermehrten Ausscheidung von Kreatinin, wenn ungenügende Menge von Kohlehydraten in der Nahrung vorhanden sind. Auch im Zustande des Eiweißhungers vermag man die Kreatin-Kreatininausscheidung durch Zufuhr von Kohlehydrat (insbesondere von Fett) herabzudrücken[1]. Es erinnert dies an die bekannte Gegenwirkung der Kohlehydrate in bezug auf die Elimination der Azetonkörper; hier wie dort macht sich eben das Vermögen der Kohlehydrate geltend, den momentanen Bedarf des Organismus gewissermaßen durch direkte Zahlung mit kleiner Münze zu decken und so eine Liquidation der Vorratsbestände überflüssig zu machen. Daß kein unmittelbarer Zusammenhang, wohl aber ein Parallelismus, zwischen der Ausscheidung der Azetonkörper (Azidosis) und derjenigen des Kreatinins besteht, ist insofern leicht verständlich, als es sich ja in ersterem Falle um eine Liquidation von Fettdepots, im letzteren aber um eine solche der Organeiweißbestände handeln dürfte.

Auch Belichtung vermag die Kreatinausscheidung zu beeinflussen; doch lauten die diesbezüglichen Angaben widersprechend[2].

Wir wissen, wie mächtig der Gewebseiweißzerfall von der Schilddrüse beeinflußt wird. Da ist es denn sehr charakteristisch, daß die Kreatininausscheidung beim schilddrüsenlosen Tiere, sowie beim Myxödem herabgesetzt, bei Schilddrüsenfütterung aber gesteigert ist[3].

Im Gegensatze zur allgemein gültigen Auffassung meinte St. R. Benedict[4], die Kreatininausscheidung bei kreatinfrei ernährten Hunden erfolgte ganz unabhängig vom zerstörten Körpergewebe und auch nicht auf Kosten präformierten Muskel-Kreatins. Wahrscheinlich werde Kreatin im Organismus normalerweise in großen Mengen gebildet und im engen Zusammenhange mit den Vorgängen des Kohlehydratstoffwechsels[5] größtenteils zerstört, derart, daß nur ein geringer Bruchteil davon in Form von Kreatinin an die Oberfläche des Stoffwechsels gelange. —

[1] L. B. Mendel und W. C. Rose (Yale University), Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 213.

[2] Nach den von P. Liebesny (Zeitschr. f. phys. diät. Ther. 1919, Bd. 24) im Wiener physiologischen Institute ausgeführten Versuchen vermag Quarzlichtbestrahlung beim Hunde die Kreatininausscheidung gleichzeitig mit Harnmenge, Harn-N und Neutral-S herabzudrücken (was vielleicht im Sinne eines gesteigerten Eiweißaufbaues gedeutet werden kann. Van Hoogenhuyze und Best (Arch. Néerland. d. Phys. 1918) fanden bei Menschen, die unter der Einwirkung vieler Lichtquellen stark schwitzten, eine erhebliche Steigerung der Kreatininausscheidung und der Dissimilation, nicht aber bei Sonnenlichtbädern. — Marietta Eichelberger in Chicago (Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 69, p. 17) endlich fand bei Frauen und Kindern bei natürlicher und künstlicher Bestrahlung stets eine vorübergehende Steigerung der Kreatininausscheidung, der eine mehrstündige Senkung folgte; dabei war der Grundumsatz nicht wesentlich verändert

[3] P. Schenk (Marburg), Arch. f. exper. Path. 1922, Bd. 95, S. 45.

[4] St. R. Benedict and Osterberg, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18, p. 195.

[5] Näheres über die Beziehungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsel zum Kohlehydrat-Umsatze und zur Azidose bei O. Fürth, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 629—630.

Versuche, die in meinem Laboratorium kürzlich von FRITZ LIEBEN und LASZLÓ[1]) ausgeführt worden sind, haben uns jedoch keinerlei Veranlassung gegeben, an der Richtigkeit von Lafayette Mendels Schemas zu zweifeln und einen besonderen Zusammenhang des Kreatinins mit dem Kohlehydratstoffwechsel zu vermuten. Nur bei hochgradiger Eiweißüberfütterung schien eine vermehrte Kreatininausscheidung auf Kosten von exogenem Eiweiß zu erfolgen; doch ist diese Abweichung von dem Schema auch vielleicht nur eine scheinbare. Wissen wir doch, daß Eiweißüberfütterung unter Umständen einen vermehrten Gewebseiweißzerfall hervorzurufen vermag, der mit der »spezifisch dynamischen Eiweißwirkung« zusammenhängen dürfte.

Muskelgewebe als Quelle des Kreatins.

Von der wichtigen Rolle, welche das Kreatin im Muskel spielt, war schon früher (Vorl. 17, Seite 215—217) ausführlich die Rede.

Im Einklange mit der Vorstellung, daß eine Konsumption von Gewebseiweiß zur Neubildung von Kreatin führt, steht die (schon vor langer Zeit in Hoppe-Seylers Laboratorium[2]) gemachte und später bestätigte)[3]) Beobachtung einer Kreatinanreicherung der Muskeln im Zustande der Inanition.

Daß die Muskulatur eine Quelle des Kreatins bilden kann, geht schon aus dem hohen Kreatingehalte derselben unmittelbar hervor. Eine mäßige Zunahme des Kreatin-Kreatiningehaltes ließ sich z. B. bei Reizung isolierter Froschmuskeln vom Nerven aus nachweisen[4]); auch ein in Ringerscher Flüssigkeit überlebendes Säugetierherz vermag nicht unerhebliche Mengen von Kreatin und Kreatinin an das umspülende Medium abzugeben[5]). Nach neueren Untersuchungen PEKELHARINGS und seiner Schüler gewinnt man den Eindruck, daß die tonische Kontraktur eines Muskels in höherem Grade, als die schnelle Kontraktion bei der gewöhnlichen Muskelarbeit befähigt ist, die Abspaltung des Kreatins zu begünstigen[6]).

Nach den übereinstimmenden Angaben von GOTTLIEB und seinen Mitarbeitern sowie von SEEMANN mußte man wohl (trotz der negativen Resultate MELLANBYS) vermuten, daß das Kreatin aus einer im Muskel enthaltenen kolloiden Vorstufe nicht nur durch vitale, sondern unter Umständen auch durch postmortale autolytische Vorgänge abgespalten werden kann[7]). Doch erscheint auch diese Frage einstweilen noch durchaus ungeklärt. Noch weniger sind wir darüber orientiert, ob die autolytische Kreatinabspaltung, insofern eine solche überhaupt anerkannt werden kann, ein Vorrecht der Muskeln ist, oder auch anderen Organen zukommt.

Möglichkeit einer Entstehung des Kreatins aus dem Arginin.

Fragen wir uns endlich, ob wir irgend etwas darüber wissen, aus welcher Quelle das Kreatin in letzter Linie stammt, so müssen wir ehrlicherweise eingestehen, daß dies nicht der Fall ist. Wahrscheinlich stammt es aus dem Eiweiß. Auch wenn es wirklich sicher bewiesen wäre, daß

---

[1]) F. LIEBEN und D. LASZLÓ, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 403.

[2]) B. DEMANT, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1879, Bd. 3, S. 388.

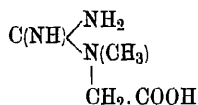
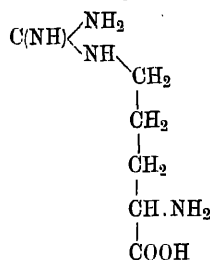
[3]) L. B. MENDEL (Yale University), Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 10, p. 255.

[4]) T. GRAHAM-BROWN und E. P. CATHCART, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, p. XIV.

[5]) S. WEBER (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 58, S. 93.

[6]) C. J. C. VAN HOOGENHUYZE und H. VERPLOEGH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 415. — C. J. C. VAN HOOGENHUYZE, Jahresber. f. Tierchem. 1909, Bd. 39, S. 445. — C. A. PEKELHARING und C. J. C. HOOGENHUYZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 64, S. 262. — C. A. PEKELHARING, Ebenda, 1911, Bd. 75, S. 207.

[7]) F. URANO (Labor. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 9, S. 104. — R. GOTTLIEB und R. STANGASSINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 1. — A. ROTHMANN (Labor. Gottlieb), Ebenda, 1908, Bd. 57, S. 131. — J. SEEMANN, Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 55, S. 322; 1907, Bd. 69, S. 333. — E. MELLANBY, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 36, p. 447.

das Kreatin bei der Organautolyse neugebildet wird, so wäre damit noch nicht gesagt, daß es gerade aus den Eiweißkörpern entstanden sein müsse; es könnten ja auch noch andere Organbestandteile bekannter und unbekannter Art hierfür in Betracht kommen. Sehen wir aber das Formelbild des Kreatins an und vergleichen wir dasselbe mit demjenigen des Arginins,

so wird uns unser biochemisches Gefühl sagen (— Sie sehen, wir kommen ohne ein solches heute wirklich mit bestem Willen nicht aus —), daß ein Zusammenhang dieser Dinge, wenn auch nicht bewiesen, so doch a priori außerordentlich wahrscheinlich ist. Durch einen typischen Oxydationsvorgang könnte aus dem Arginin, welches ja einen der Hauptbestandteile des Eiweißmoleküles bildet, die Guanidinessigsäure

$$C(NH)\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH-CH_2 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad COOH \end{matrix}$$

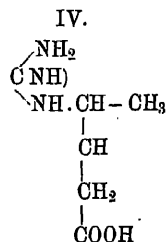
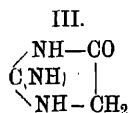
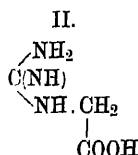
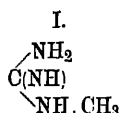
hervorgehen, und dann bedarf es nur noch eines einfachen Methylierungsvorganges, um das Kreatin fertigzustellen. Wir kennen aber eine ganze Reihe von Beispielen, welche uns zeigen, daß der Organismus über Mittel verfügt, um derartige Methylierungen zuwege zu bringen [1].

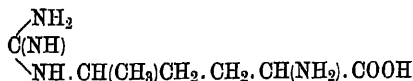
Es sei jedoch hervorgehoben, daß zahlreiche Versuche diesen Zusammenhang in klarer Weise durch Zufuhr von Arginin und argininreichen Proteinen (wie Edestin), Guanidin, Methylguanidin (I), von Glykocyamin (II), Glykocyamidin (III), von Methylguanidobuttersäure (IV), sowie der analogen

I. $C(NH)\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH.CH_3 \end{matrix}$

II. $C(NH)\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH.CH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{matrix}$

III. $C(NH)\begin{matrix} \diagup NH-CO \\ \quad\quad | \\ \diagdown NH-CH_2 \end{matrix}$

IV. $C(NH)\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH.CH-CH_3 \\ \quad | \\ \quad CH \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{matrix}$

Kapronsäureverbindung, endlich des methylierten Arginins

$$C(NH)\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH.CH(CH_3)CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH \end{matrix}$$

[1]) Methylierung im Stoffwechsel von telluriger und seleniger Säure (Hofmeister), Pyridin (His) und Diäthylsulfid (Neuberg).

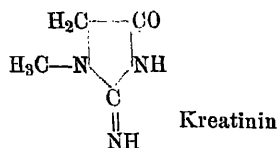
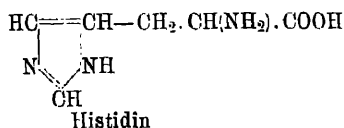
und ähnlicher Substanzen zu beweisen, zu keinem wirklich völlig eindeutigen Ergebnisse geführt haben[1]).

Nach F. KUTSCHER vermißt man in Extrakten aus Krebsen und Krabben das Kreatin und findet es durch beträchtliche Argininmengen ersetzt. Ähnliches scheint ganz allgemein für die Wirbellosen zu gelten. Es wird dies als ein deutlicher Hinweis auf die Herkunft des Kreatins aus dem Arginin gedeutet.

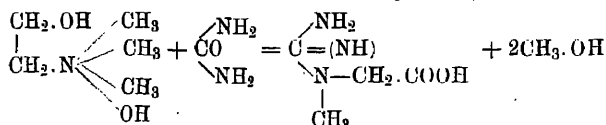
Vielleicht sind die zweifelhaften Erfolge der vorerwähnten Versuche auf den Umstand zurückzuführen, daß die normalen Bedingungen für eine Umwandlung des Arginins in Kreatin nach der Loslösung des ersteren aus der polypeptidartigen Verkettung im Eiweißmoleküle nicht mehr gegeben sind.

Man könnte schließlich daran denken, daß möglicherweise auch das Histidin des Eiweißmoleküls die Quelle des Kreatins und Kreatinins sein könnte, da auch das Kreatinin ebenso wie das Histidin den Imidazolring enthält:

$$HC{=}C{-}CH_2.CH(NH_2).COOH \quad (N{\cdots}NH,\ CH) \qquad \text{Histidin}$$

$$H_2C{-}CO,\ H_3C{-}N{\cdots}NH,\ C{=}NH \qquad \text{Kreatinin}$$

ferner ist die Konfiguration $C{-}C,\ N{\cdots}N,\ C$ auch in den Purinkernen der Nukleinsäuren enthalten; doch ist es nicht gelungen, durch Injektion derartiger Substanzen eine Mehrausscheidung von Kreatinin im Harne zu erzwingen[2]).

Eine weitere Hypothese (O. RIESSER[3]) wäre die Entstehung von Kreatin aus Cholin (bzw. Betain) und Harnstoff unter Entmethylierung des ersteren — etwa:

$$CH_2.OH{-}CH_2.N{<}(CH_3)_3(OH) + CO{<}(NH_2)_2 = C{<}NH_2,\ {=}(NH),\ N(CH_3){-}CH_2.COOH + 2CH_3.OH$$

Die Tatsache[4]), daß Cholin vermehrte Kreatininausscheidung bewirkt, könnte meines Erachtens sehr wohl ein Ausdruck des durch die giftige Base bewirkten Zellzerfalles sein. Viel interessanter sind ABDERHALDENS neue Organbreiversuche[4]): Gehirn- und Muskelbrei, zusammen mit arginasehaltigem Leberbrei sollen bei Zusatz von Arginin und Cholin bedeutende Zunahme des Gesamtkreatinins ergeben[5]).

Kreatinurie.

Während unter normalen Bedingungen das Kreatin im Harne des normalen Menschen gänzlich in den Hintergrund tritt, erscheint unter gewissen pathologischen Bedingungen das Verhältnis Kreatin : Kreatinin zugunsten des ersteren verschoben; man spricht dann von einer Kreatinurie.

---

[1]) Vgl. die **Literatur** bei O. FÜRTH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 635, sowie die neuen Versuche aus meinem Laboratorium: F. LIEBEN und D. LASZLO l. c. — ferner W. C. ROSE and K. G. COOK (Univ. of Illinois), Journ. of biol Chem. 1925, Vol. 64, p 325: keine Beziehung zwischen dem Arginingehalte der Nahrung und der Kreatininausscheidung im Harne.

[2]) H. STEUDEL und FREISE (Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1922, Bd. 120, S. 244 — vgl. auch: H. ZWARENSTEIN (Manchester), Biochemical Journ. 1926, Vol. 20, p. 743.

[3]) O. RIESSER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 90, S. 221.

[4]) Bestätigt von ABDERHALDEN und BUADZE, ebenda 1927, Bd. 164, S. 280.

[5]) Man beachte allerdings, daß die kolorimetrische Bestimmung nach FOLIN hier vielleicht nicht absolut eindeutig ist!

Man hatte gehofft, daß das Studium des Kreatinstoffwechsels Anhaltspunkte für eine Funktionsprüfung der Leber liefern würde, in dem Sinne etwa, daß die Leber der Sitz der fermentativen Anhydrierung des Kreatins wäre. Bei Phosphorvergiftung[1]) und bei degenerativen Prozessen im Bereiche des Leberparenchyms, insbesondere beim Leberkarzinom[2]) soll das Kreatin im Harne auf Kosten des Kreatinins vermehrt sein. Dazu ist aber zu bemerken, daß die Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe den Kreatinstoffwechsel nicht merklich beeinflußt[3]). Ebensowenig vermochte mein Schüler H. ISHIHARA[4]) im Verlaufe der subchronischen Phosphorvergiftung an Hunden irgendetwas von einer derartigen Beeinflussung zu bemerken. Ich glaube also nicht, daß die klinische Funktionsprüfung der Leber von dieser Seite her viel zu erwarten hat.

Recht interessant ist dagegen die Wahrnehmung einer gewissen Korrelation zwischen Kreatinstoffwechsel und dem Zyklus von Vorgängen im weiblichen Sexualapparate. Das Kreatin tritt im Harne von Frauen nach der Menstruation vermehrt auf, während es in der intermenstruellen Periode ganz fehlen kann. Auch die letzte Periode der Gravidität, ebenso wie die postpuerperale Involution des Uterus[5]) kann mit einer vermehrten Kreatinausscheidung einhergehen. Es scheint mir ziemlich willkürlich, wenn man die Vorgänge durch ein herabgemindertes Anhydrierungsvermögen der Leber erklären will; es hat sicherlich mindestens ebensoviel für sich, wenn man dabei an Vorgänge innerhalb der Muskelmasse des Uterus denkt. Nach Mellanby[6]) soll aber die Ausscheidung von Kreatin im Harne von Frauen nach der Entbindung gar nicht mit der Involution des Uterus zusammenhängen, vielmehr mit der Tätigkeit der Milchdrüse. Eine Frau, der der Uterus durch Kaiserschnitt exstirpiert worden war, schied ebensoviel Kreatin aus, wie andere post partum. Als mittlere Tagesausscheidung wird bei Graviden 0,17 g, bei Wöchnerinnen 0,42 g angegeben. Schon in den ersten Tagen der Gravidität soll Kreatinurie auftreten und erst einige Wochen nach der Entbindung aufhören. Bei Eklampsie will man eine Kreatinretention im Blute beobachtet haben. Per os zugeführtes Kreatin wird von Frauen ebensogut wie von Männern größtenteils zerstört[7]).

Säuglinge scheiden regelmäßig Kreatin aus. Überhaupt scheint Kreatinurie bei Kindern eine physiologische Erscheinung zu sein, die bei Knaben bis zum 5. oder 6. Jahre, bei Mädchen aber bis zur Pubertät andauert, wo sie dann in die intermittierende Kreatinurie, die für den sexuellen Zyklus der Frauen charakteristisch ist, übergeht. Man hat die Kreatinurie der Kinder mit der Milchnahrung in Beziehung bringen wollen; doch stimmt das nicht; denn die Kreatinurie findet sich auch bei rein vegetarisch ernährten Kindern[8]).

Kreatinurie ist ferner beim Hunger gefunden worden, bei gewissen Infektionskrankheiten wie Scharlach und Diphtherie, unabhängig vom Fieber[9]), bei Tuberkulose und malignen Neubildungen, bei schwerem Diabetes (vielleicht im Zusammenhange mit der Azidose) oder Kohlehydratmangel[10]), bei parathyreo-

---

[1]) G. LEFMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 468.

[2]) C. J. C. HOOGENHUYZE und H. VERPLOEGH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58, S. 161.

[3]) E. S. LONDON und N. BOLGARSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 465. — C. TOWLES und C. VOEGTLIN (John Hopkins Univ.), Journ. of biol. Chem. 1912, Bd. 10, S. 479.

[4]) H. ISHIHARA (Physiol. Univers.-Inst. Wien), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 315.

[5]) R. A. KRAUSE (Edinburgh), Quarterly Journ. of Physiol. 1911, Bd. 4, S. 293. — R. A. KRAUSE und W. CRAMER, Journ. of Physiol. Bd. 42, Proc. Phys. Soc. XXXIV 1911. — J. R. MURLIN (New York), Amer. Journ. of Physiol. 1911, Bd. 28, S. 422.

[6]) MELLANBY, Proc. Roy. Soc. B., 1913, Vol. 86/86.

[7]) **Literatur** bei O. FÜRTH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 632.

[8]) O. FOLIN und DENIS, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 253. — GAMBLE und GOLDSCHMIDT, Ebenda 1919, Vol. 40, p. 199, 215. — M. LAURITZEN, Zeitschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 90, S. 376.

[9]) E. Chr. MEYER, Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 134, S. 219.

[10]) PALLADIN (Charkow), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 136. — UNDERHILL, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 27.

priver Tetanie[1]) bei Chorea und Krampfzuständen verschiedenster Art, bei Geisteskrankheiten usw.

Bei Kaninchen scheint bei normaler Ernährung der Anteil am Gesamtkreatinin (Kreatin + Kreatinin) groß zu sein, noch größer bei starker Abkühlung, wobei nicht nur Glukosurie, sondern auch Kreatinurie auftritt. Ebenso im Hunger[2]). — Beim Schweine fand sich bei Eiweißfütterung, noch mehr aber, wenn der Eiweißzerfall durch Schilddrüsenfütterung vermehrt wurde, Kreatinurie[3]).

Sie sehen wohl, daß es vorläufig verlorene Mühe wäre, in diesem Wirrsal von Beobachtungen den roten Faden eines dominierenden Faktors, sozusagen die »Leitidee« zu suchen.

Andere Harnbasen[4]).

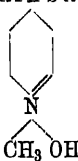
Guanidinbasen.

Neben dem Kreatin und dem Kreatinin können im Harne unter Umständen kleine Mengen anderer Basen auftreten, die zu den genannten Substanzen in naher Beziehung stehen. So ist im Marburger physiologischen Institute aus normalem Menschenharn das Methylguanidin $C(NH)<^{NH_2}_{NH.CH_3}$ auf dem Wege der schwer löslichen Pikrolonsäureverbindung isoliert worden und im Harne von Hunden hat sich nach Verfütterung von Fleischextrakt Dimethylguanidin $C(NH)<^{NH_2}_{N<^{CH_3}_{CH_3}}$ gefunden. Auch das Vitiatin, dem die Konstitution $C(NH)<^{NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(NH)-NH_2}_{NH_2}$ zugeschrieben wird, ist angeblich im Harne angetroffen worden[5]).

Von der umfangreichen Literatur, welche sich mit dem angeblich vermehrten Vorkommen der Guanidinbasen bei der parathyreopriven Tetanie befaßt, ist schon früher (Vorl. 37, S. 539) die Rede gewesen. Während es doch sonst in der Chemie allgemein üblich ist, erst die Methoden auszuarbeiten und dann erst mit ihrer Hilfe die zugehörigen Entdeckungen zu machen, hat man es in diesem Falle für richtig gehalten, den umgekehrten Weg einzuschlagen. Es ist zum mindesten für »reine« Chemiker sicherlich schwer verständlich, wie man vom vermehrten Vorkommen einer Substanz im Harne reden und großmächtige Theorien darauf aufbauen kann, ohne daß auch nur der Schatten einer quantitativen Bestimmungsmethode existiert hätte, ja ohne daß man überhaupt hätte sagen können, ob diese Guanidinbasen im Harne reell oder Kunstprodukte, etwa durch Spaltung des Kreatinins entstanden, seien. — Erst in jüngster Zeit haben Untersuchungen sich bemüht, diesem bedauerlichen Mangel abzuhelfen.

---

[1]) Palladin und Griliches, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 458.

[2]) G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 225. — O. Palladin, Pflügers Arch. 1923, Bd. 136, S. 353.

[3]) Gross and Steenbock, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 47, p. 33, 45.

[4]) **Literatur über Harnbasen:** A. Ellinger, Neubauer-Hupperts, Analyse d. Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 663—745. — L Pincussen, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 550—552. — M. Guggenheim und A. Hattinger (Basel), Biogene Amine im Harne, Abderhaldens biol. Arbeitsmeth. 1924, Abt. IV, Teil 5, S. 272—362.

[5]) F. Kutscher und Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 422; 1906, Bd. 49, S. 81. — W. Achelis, Ebenda 1906, Bd. 50, S. 10. — F. Kutscher, Ebenda 1907, Bd. 51, S. 457. — R. Engeland, Ebenda 1908, Bd. 57, S. 49.

Daß die von SHARP angewandte Pikrat-Bestimmungsmethode des Methylguanidins zu einer Abtrennung derselben unzureichend ist, ist bereits von GREENWALD und anderen gezeigt worden[1]). Ingenieur KUËN hat nun kürzlich in meinem Laboratorium zur Bestimmung des Methylguaninidins zwei Methoden ausgearbeitet: Die eine gravimetrische beruht auf der Abscheidung der Base als Pikrolonat, die eine vollständige Trennung vom Kreatinin ermöglicht. Die andere kolorimetrische Methode aber beruht auf der Reaktion von Sakaguchi[2]) (einer mit Natriumhypochlorit und α-Naphthol bei alkalischer Reaktion auftretender Rotfärbung[3])). Sowohl normale als auch Tetanieharne ergeben stets negative Resultate derart, daß diese Harne sicherlich nicht mehr als 2 Zentigramm der Base im Liter enthalten haben konnten. Frühere Literaturangaben aber wirtschaften mit Dezigrammen, ja mit mehr als einem Gramm im Liter.

Auch W. O. TIEGS[4]) in Adelaide findet auf Grund einer Nitroprussidreaktion nur minimale Mengen von Guanidin in normalem Harne, die natürlich von einer Zersetzung des Harnkreatinins herrühren können. Da das letztere insbesondere bei Silberbarytfällung mit Sicherheit durch Oxydation Methylguanidin liefert, sind alle jene Methoden, welche mit dieser Fällungsmethode arbeiten, an sich unbrauchbar. (Dies gilt auch für die Angaben für das Vorkommen von Methylguanidin im Muskel, Vorl. 17, S. 222.)

Methylierte Pyridine.

Man hat ferner im Harne mehrere methylierte Pyridinbasen vorgefunden: das Pyridylmethylammoniumhydroxyd (Pyridinring, N mit CH_3 und OH) und ein Methylpyridin (Pyridinring mit CH_3 in γ-Stellung) (= γ-Pikolin). Derartige Verbindungen könnten pflanzlichen Genußmitteln ihre Entstehung verdanken. Werden doch[5]) Pyridinkomplexe sowohl mit dem Nikotin des Tabakrauches als auch z. B. mit den Bestandteilen des Kaffees dem Körper zugeführt. Daß Pyridinkerne im Organismus methyliert werden können, haben wir bereits gehört.

Basen mit mehreren Methylgruppen am Stickstoffe.

Außerdem kommen im Harne aber auch geringe Mengen von Basen vor, die mehrere Methylgruppen an einem Stickstoffe tragen: das Trimethylamin $N(CH_3)_3$, das Karnitin (Novain, s. o. Vorl. 17, S. 223), das Cholin

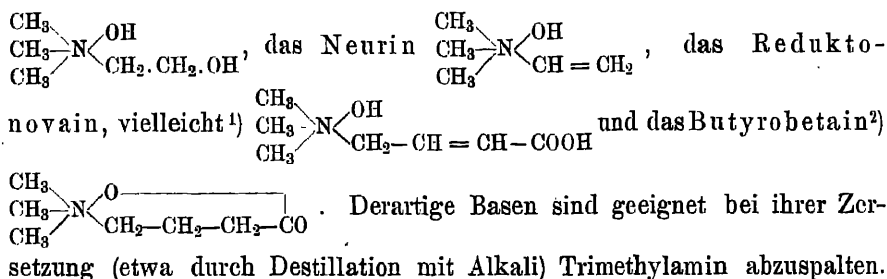
[1]) J. GREENWALD (New York), Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 59, p. 329. — Biochem. Journ. 1928, Vol. 20, p. 665. — GRACE MADES, Proc. Soc. Exper. Med. 1925, Vol. 23, p. 237. — F. D. WHITE (Winnipeg-Labor. v. Cameron), Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 71, p. 418.

[2]) S. SAKAGUCHI, Tokyo Journ. of Biochem. 1925, Vol. 5, p. 95, 133. — F. A. HOPPE SEYLER (Würzburg), D. Arch. f. klin. Med. 1926, Bd. 153, S. 327. — Positive Sakaguchi-Reaktion in einem Zystinuriker-Harne!

[3]) M. KUËN, Biochem. Zeitschr. 1927.

[4]) W. O. TIEGS, Australian Journ. of exper. Biol. 1924, Vol. 1, p. 93, 99. — MARSTON, Ebenda 1925, Vol. 2, p. 57. — PFIFFNER and MYERS (Jowa), Proc. Soc. Exp. Med. 1926, Vol. 23, p. 830 (im Blute 0,010%, in der Pleuraflüssigkeit 0,015% Methylguanidin).

[5]) Nach KUTSCHER und seinen Mitarbeitern.

$\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>N<\begin{array}{l}OH\\CH_2.CH_2.OH\end{array}$, das Neurin $\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>N<\begin{array}{l}OH\\CH = CH_2\end{array}$, das Redukto-novain, vielleicht[1] $\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>N<\begin{array}{l}OH\\CH_2-CH = CH-COOH\end{array}$ und das Butyrobetain[2]) $\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>N<\begin{array}{l}O\text{——————}|\\CH_2-CH_2-CH_2-CO\end{array}$. Derartige Basen sind geeignet bei ihrer Zersetzung (etwa durch Destillation mit Alkali) Trimethylamin abzuspalten.

In bezug auf die Frage, ob Trimethylamin als solches im Harne vorkommt, hat TAKEDA, ein Schüler KUTSCHERS, die Notwendigkeit der Anwendung eines wenig eingreifenden Vakuumdestillationsverfahrens betont. Der Rückstand des in verdünnter Salzsäure aufgefangenen Harndestillates wurde in eine alkohollösliche und -unlösliche Fraktion getrennt, und aus letzterer die Goldchloridverbindung des Trimethylamins gewonnen.

TAKEDA fand, daß präformiertes Trimethylamin im Hunde- und Pferdeharne fehlt, im Menschenharne aber vielleicht zuweilen vorhanden ist, jedenfalls aber bei der ammoniakalischen Harngärung auftritt.

FOLIN und ERDMANN vermochten im normalen frischen Menschenharne kein Trimethylamin nachzuweisen. Dagegen hat es sich herausgestellt, daß, wenn man den Harn etwa zum Zwecke der Kjedahlbestimmung mit konzentrierter Schwefelsäure zersetzt, die Flüssigkeit sodann nach der Entfärbung alkalisch macht und destilliert, alkyliertes Amin, und zwar auch Trimethylamin mit dem Ammoniak übergeht[3].

Mein Schüler KINOSHITA[4]) ging so vor, daß er die flüchtigen Amine aus dem Harne bei Gegenwart von Magnesia unter vermindertem Drucke abdestillierte und in einer mit verdünnter Salzsäure beschickten Vorlage auffing. In dem Salzrückstande, welcher beim Eindunsten des Destillates zurückblieb und der aus einem Hauptanteile von Ammoniumchlorid mit einer geringen Beimengung der Chloride anderer flüchtiger Basen bestand, wurde die Menge des an Stickstoff gebundenen Alkyls nach dem Verfahren von J. HERZIG und H. MEYER bestimmt und die Berechnung auf die vorläufige Annahme basiert, daß das Alkyl wesentlich in Form von Trimethylamin vorhanden sei. In Übereinstimmung mit den vorerwähnten Befunden ergab sich nun, daß die aus normalem, ganz frischem Harne abdestillierbare Menge von Trimethylamin außerordentlich gering ist. Auch die Erwartung, durch Säure- oder Alkalihydrolyse wesentlich größere Trimethylaminmengen zu erhalten, hat sich nicht erfüllt. Etwas größere Mengen der Base fanden sich in gefaulten Harnen und die größten Basenwerte (etwa 3 bis 6 Zentigramm im Liter Harn) wurden in einigen Harnen angetroffen, die mit oder ohne Toluolzusatz längere Zeit bei Zimmertemperatur gestanden hatten, derart daß man an die Abspaltung des Trimethylamins aus einer Muttersubstanz durch einen fermentativen Prozeß denken muß. Zweifellos aber ist die physiologische Bedeutung des Auftretens von Trimethylamin im Harne von früheren Untersuchern[5]) ganz erheblich überschätzt worden.

Arnoldsche Reaktion.

Schließlich möchte ich noch eine eigentümliche Substanz erwähnen, welche insbesondere nach dem Genusse von Fleisch oder von Fleischbrühe im Harne auftritt und die »ARNOLDsche Reaktion« verursacht. Auf Zusatz von Nitroprussidnatrium

---

[1]) Nach KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907, Bd. 51, S. 457.

[2]) TAKEDA, Pflügers Arch. 1910, Bd. 133, S. 365.

[3]) O. FOLIN, C. C. ERDMANN (Waverley), Journ. of biol. Chem. 1907, Vol. 3, p. 83; 1910, Vol. 8, p. 41, 57; 1911, Vol. 9, p. 85.

[4]) T. KINOSHITA (Physiol. Univers.-Inst. Wien), Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, Nr. 17.

[5]) Vgl. FÜRTH, Probl. II, S. 134. — V. ARNOLD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 83, S. 304. Wiener klin. Wochenschr. 1918, Nr. 13.

und Alkali tritt eine Violettfärbung auf, die nach Essigsäurezusatz in Blau übergeht. Das Wesen dieser Reaktion ist unbekannt; die ihr zugrundeliegende Substanz ist jedenfalls sehr empfindlich und verschwindet bereits nach einigen Tagen aus dem Harne, selbst wenn derselbe unter Sublimatzusatz aufbewahrt wird. Man hat diese Reaktion als »typische Fleischreaktion« hinstellen wollen; doch scheint dies nicht zutreffend zu sein, da die Reaktion unter Umständen auch nach dem Genusse von Milch, Käse und Eiern beobachtet worden ist[1]).

Nach Untersuchungen aus dem Laboratorium von ERNST FREUND gibt keiner der bekannten Harnbestandteile die Reaktion. Vielleicht handelt es sich um eine organische Schwefelverbindung, die beim Kochen mit Säure oder Alkali Rhodan abspaltet.

Vom Auftreten von Diaminen im Harne war schon in der vorigen Vorlesung die Rede. — Das Vorkommen von Imidazolbasen soll in der nächsten Vorlesung Erwähnung finden.

---

1) Nach YANAGAWA.

II. Vorlesung.

Oxyproteinsäuren — Urochrom — Diazoreaktion.

Oxyproteinsäuren.

Begriff der Oxyproteinsäuren.

Die von St. Bondzynski und R. Gottlieb im Jahre 1897 im Harne entdeckten Oxyproteinsäuren stellen eine Gruppe stickstoff- und schwefelhaltiger, anscheinend hochmolekularer Eiweißderivate dar, welche dadurch gekennzeichnet erscheinen, daß sie von saurer Natur sind, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Barytsalze geben und durch Quecksilberazetat bei schwach alkalischer Reaktion fällbar sind. Dieselben tragen durchaus nicht mehr den Charakter von Polypeptiden, indem ihnen sowohl die Biuretreaktion, als auch die (anderen hochmolekularen Eiweißderivaten eigentümliche) Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure bei Gegenwart eines Überschusses von Mineralsäure im allgemeinen abgeht. Nur manche Substanzen dieser Gruppe sind durch Phosphorwolframsäure fällbar. Durch die Untersuchungen Bondzynskis und seiner Mitarbeiter[1]) hat es sich herausgestellt, daß eine Aufteilung der Oxyproteinsäuren durch Schwermetallsalzfällung möglich ist, und zwar wurden dieselben in die durch Bleiessig fällbare Alloxyproteinsäure, die durch Quecksilberazetat bei saurer Reaktion fällbare Antoxyproteinsäure und die erst bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion fällbare Oxyproteinsäure gesondert. Doch sind die Grenzen der Fraktionen unscharf gezogen und diese Trennungsmethoden, vorläufig wenigstens, nicht recht verwendbar. Den polnischen Autoren verdanken wir auch die wichtige Feststellung, daß die Alloxyproteinsäure-Fraktion einen gelben Harnfarbstoff, das Urochrom, einschließt. Moritz Weiss[2]) hat bei seinen (teilweise im Wiener physiologischen Institute ausgeführten) Untersuchungen weiterhin festgestellt, daß das Urochrom aus einem Chromogen, dem Urochromogen hervorgeht, welches ebenfalls den Oxyproteinsäuren angehört. Dieses Chromogen erscheint überdies durch zwei sehr auffallende Merkmale wohlcharakterisiert: Einerseits durch sein Vermögen, bei Oxydation in Urochrom überzugehen derart, daß eine ganz schwach gelbgrünlich gefärbte Lösung desselben bei tropfenweisem Permanganat-

Fraktionierungsversuche.

---

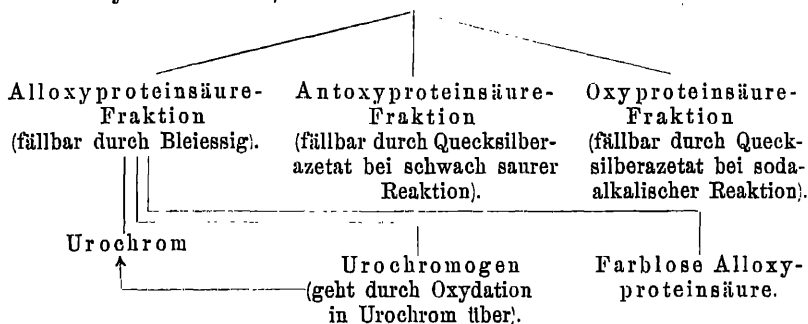
1) St. Bondzynski und K. Panek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1903, Bd. 35, S. 2959. — St. Bondzynski, St. Dombrowski, K. Panek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 83. — St. Dombrowski, Ebenda 1907, Bd. 54, S. 188. Bull. de l'Acad. de Crocavie; Cl. des sciences math. et natur., October 1907. — J. Browinski und St. Dombrowski, Journ. de Physiol. 1908, Vol. 10, p. 819. — W. Gawinski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 458. — St. Bondzynski, Kosmos 1910, Bd. 35, S. 680.

2) M. Weiss (Heilanstalt Alland), Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 31. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 1907, Bd. 8, S. 117; Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 175; 1911, Bd. 30, S. 333 (ausgef. unter Leitung von O. v. Fürth, Physiol. Inst. Wien). Med. Klinik 1910, Nr. 92; Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 25.

zusatze eine sehr intensive gelbe Färbung annimmt. Andererseits ist aber das Urochromogen interessanterweise einer der Träger der rätselhaften Ehrlichschen Diazoreaktion. Nachdem es bereits den polnischen Autoren aufgefallen war, daß eine Substanz dieser Gruppe die bekannten Färbungen mit den gebräuchlichen Diazoreagentien gibt, ist der Zusammenhang zwischen Urochromogen und Diazoreaktion von M. Weiss aufgedeckt worden.

Sie sehen also, daß wir es mit einem recht verwickelten Komplexe von Erscheinungen zu tun haben. Ich hoffe aber, daß nachstehendes Schema Ihnen den gegenwärtigen Stand des Problemes der Proteinsäurefraktionierung ausreichend klar machen wird:

Proteinsäurefraktion

(d. i. die Fraktion jener Substanzen, die wasserlösliche, durch Alkohol fällbare Barytsalze bilden).

Die Aufklärung der physiologischen Rolle und Bedeutung der Substanzen aus der Gruppe der Oxyproteinsäuren rückt nur langsam vom Flecke. Es liegt dies in erster Linie an dem Umstande, daß man die methodischen Schwierigkeiten einer quantitativen Bestimmung[1]) derselben noch nicht ganz überwunden hat.

Quantitative Bestimmung der Oxyproteinsäuren.

Ginsberg[2]) hat bei seinem (in meinem Laboratorium ausgearbeiteten) Bestimmungsverfahren zunächst durch Baryt- und Kohlensäurebehandlung des Harnes alle durch Baryt aus wässeriger Lösung unmittelbar fällbaren Substanzen beseitigt, sodann zum dünnen Sirup eingeengt und diesen mit Äther-Alkohol nach dem Prinzipe von Mörner-Sjöquist behandelt. Dabei resultiert schließlich eine »Barytfraktion«, die frei sein soll von Harnstoff, Ammoniak, Kreatin, Kreatinin, Hippursäure usw. und aus der durch Quecksilberazetat unter Sodazusatz die Gesamtheit der Oxyproteinsäuren ausgefällt werden kann.

Ungefähr gleichzeitig hat Gawinski[3]) aus dem Lemberger medizinisch-chemischen Institute ein auf einem analogen Prinzipe basierendes Verfahren mitgeteilt. Dasselbe unterscheidet sich von dem Ginsbergschen Verfahren in zwei wesentlichen Punkten: Es wird die Behandlung des eingeengten Harnsirups mit Schwefelsäure und Alkohol empfohlen, einerseits um die Oxyproteinsäuren von der Bindung mit

---

[1]) Ausführliches bei O. v. Fürth, Qual. und quant. Nachw. der Oxyproteinsäuren und verwandter Substanzen. Abderhaldens biol. Arbeitsmethode 1925 IV, Teil 5, S. 428—429.

[2]) W. Ginsberg (Chem Abteil. d. Wiener physiol. Inst.), Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 411.

[3]) W. Gawinski (Med.-chem. Inst. Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58, S. 454.

Alkalimetallen loszureißen, andererseits, um die störend wirkenden Alkalimetalle in der schwerer löslichen Sulfatform möglichst aus der Lösung zu entfernen. Ferner hat GAWINSKI in der Annahme, der Stickstoff seines »Barytsirups« sei mit Quecksilberazetat und Soda quantitativ fällbar, von dieser Fällung abgesehen.

SALOMON und SAXL[1]) haben nun dieses Verfahren in der Art modifiziert, daß sie vor Fällung der Barytfraktion mit Alkohol (anstatt zum dünnen Sirup) nur bis auf ein Volumen von 30 bis 40 cm³ einengten. Sie erhielten so unvergleichlich niedrigere Normalzahlen als ihre Vorgänger.

Man mußte sich also fragen, ob vielleicht GINSBERG und GAWINSKI Reste von Harnstoff und anderen stickstoffhaltigen Harnsubstanzen mit den Oxyproteinsäuren mitbestimmt hatten (wie es SALOMON und SAXL glauben) oder ob nicht bei den Bestimmungen der letztgenannten ein großer Teil der Proteinsäuren in Verlust geraten war (was zweifellos der Fall ist). Tatsächlich liegen die Dinge so, daß, wenn man vor Ausfällung der Barytfraktion zu wenig einengt, man Gefahr läuft, einen Teil der Oxyproteinsäuren zu verlieren; engt man aber zu viel ein, so läuft man Gefahr, daß der ausfallende Sirup Reste von Harnstoff einschließt, deren Stickstoff dann unrechtmäßigerweiße den Oxyproteinsäuren zugerechnet wird.

Diese Schwierigkeiten können, wie Untersuchungen aus meinem Laboratorium ergeben haben, auf doppeltem Wege umgangen werden:

Man kann durch zweckmäßige Verwendung von Kieselgur den Harnsirup in ein Pulver verwandeln, aus dem man durch kochenden Alkohol oder Alkoholäther den Harnstoff vollkommen zu extrahieren vermag, ohne eine Einbuße an Proteinsäuren zu erleiden (Verfahren von SASSA[2]).

Man kann aber auch von vornherein den Harnstoff völlig aus dem Harne beseitigen. Sind es doch eben die großen Harnstoffmengen, die die Proteinsäurebestimmung nicht nur zeitraubend und kostspielig gestalten, sondern auch ein Moment der Unsicherheit in dieselbe bringen[3]). Die Befreiung des Harnes von Harnstoff wird nun durch Vergärung mit der Soja-Urease bewerkstelligt. Sodann wird das neugebildete Ammoniumkarbonat durch Schwefelsäure in Ammonsulfat übergeführt, dieses aus dem zum Sirup eingeengten Harn durch Alkohol größtenteils, der Rest aber durch Erwärmen mit Ätzbaryt entfernt. Nach Beseitigung des Barytüberschusses wird durch Alkoholextraktion die Gesamtheit der alkohollöslichen Substanzen entfernt und so die »Barytfraktion« (d. h. die Fraktion der wasserlöslichen, alkoholunlöslichen Barytsalze) erhalten. Durch Merkuriazetat unter Sodazusatz wird schließlich die Gesamtheit der Proteinsäuren gefällt (Verfahren von FÜRTH[4])).

Neutraler Schwefel.

Unter der Bezeichnung Neutralschwefel pflegt man die Gesamtheit der schwefelhaltigen Substanzen zu verstehen, die außer der freien und gepaarten Schwefelsäure im Harne vorkommen. Hierher gehören, neben den Salzen der unterschwefeligen Säure und den Rhodanaten, dem Taurin und dem Zystin, vor allem die Substanzen der Oxyproteinsäuregruppe. Weitaus der Hauptanteil des Neutralschwefels entfällt nun aber auf diese letzteren derart, daß die Bestimmung des Neutralschwefels im Harne wegen ihrer größeren Einfachheit gegenüber der Proteinsäurebestimmung als klinisch brauchbare Methode empfohlen worden ist (vgl. M. WEISS[5]).

---

[1]) SALOMON und SAXL (I. med. Klinik in Wien), Beiträge zur Karzinomforschung 1. Heft 1910.

[2]) R. SASSA (Chem. Abteil. d. Wiener physiol. Inst.), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 195.

[3]) Denn die Lösungsverhältnisse der Proteinsäuren werden in den harnstoffreichen Sirupen derart beeinflußt, daß die in reinem Alkohol ganz unlöslichen oxyproteinsauren Barytsalze nunmehr einen gewissen Grad von Löslichkeit aufweisen.

[4]) O. v. FÜRTH, Unter Mitwirkung von G. FELSENREICH (Chem. Abteil. d. Wiener physiol. Inst.), Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69, S. 448.

[5]) M. WEISS, (Chem. Abt. d. Wiener Physiol. Inst.), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 175.

Die Neutralschwefelbestimmung wird am besten nach der von FOLIN modifizierten Asbothschen Natriumsuperoxydmethode[1]) oder aber nach dem von E. ABDERHALDEN und C. FUNK[2]) modifizierten Natriumsuperoxydverfahren ausgeführt. Man ermittelt den Gesamtschwefel und zieht von demselben den Schwefel der Gesamtschwefelsäure (anorganische Schwefelsäure[3]) + Ätherschwefelsäure) ab.

In Bezug auf Laboratoriumsversuche ist es wichtig, zu beachten, daß der Harn von Kaninchen bei Fütterung mit Weißkohl regelmäßig eine beträchtliche Menge von Thiosulfat neben Spuren von Merkaptan enthält. Die Differenz zwischen Gesamtschwefel und Sulfatschwefel ergibt also in diesem Falle nicht den neutralen Schwefel, sondern die Summe Neutralschwefel + Thiosulfatschwefel (»Nichtsulfatschwefel« nach SALKOWSKI[4]).

Sind Oxyproteinsäuren Harnstoffderivate?

Die chemische Charakteristik der »Oxyproteinsäuren« ist ein trauriges Kapitel. Es handelt sich nicht etwa um ein Individuum, ebensowenig wie es eine Albumose oder ein Pepton gibt, sondern um eine Harnfraktion, um eine Gruppe von tiefstehenden Eiweißabkömmlingen, die einige Eigenschaften gemeinsam haben, die aber schon in der Norm, geschweige denn unter pathologischen Bedingungen die allergrößten Verschiedenheiten aufweisen. Die Definition dieser Substanzgruppe ist eingangs gegeben. In der nach den ursprünglichen Angaben ihrer Entdecker hergestellten Fraktion finden sich sehr große Mengen Harnstoff als Beimengung (insbesondere, wie EDELBACHER[5]) gezeigt hat, in der »Oxyproteinsäurefraktion« in weit höherem Maße als in der »Antoxyproteinsäurefraktion«). ERNST FREUND[6]) ist soweit gegangen, anzunehmen, daß die Oxyproteinsäuren nicht den Eiweißkörpern, sondern dem Harnstoffe nahestehen. Die Irrtümlichkeit dieser Annahme geht nun freilich schon aus meiner und meines Laboratoriums älteren Arbeiten unzweifelhaft hervor. Als aber kürzlich einer meiner Schüler[7]) sich erlaubt hat, dieselbe zu bezweifeln, hat er sich das Mißfallen der genannten Autoren in hohem Grade zugezogen[8]). Inzwischen

---

[1]) Vgl. diesbezüglich A. ELLINGER, Oppenheimers Hand. d. Biochem. 1910, Bd. 3, I. S. 556.

[2]) E. ABDERHALDEN und C. FUNK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 331; Bd. 59. S. 121.

[3]) Nach JOSCHIMATSU (Tohoku Journ. 1926, Vol. 7, p. 119) können die anorganischen Sulfate des Harnes bequem kolorimetrisch bestimmt werden, indem man sie mit Benzidin-Hydrochlorid fällt und den Niederschlag mit Jod, Jodkalium und Ammoniak umsetzt. Die dabei auftretende Braunfärbung wird kolorimetriert. Die Methode scheint recht genaue Resultate zu liefern.

[4]) E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 89, S. 485; Bd. 92, S. 89; 1916, Bd. 96, S. 323.

[5]) S. EDELBACHER (Heidelberg). Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 120, S. 171; Bd. 127, S. 186; Bd. 144, S. 278.

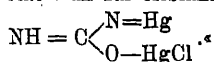
[6]) E. FREUND und ANNA SITTENBERGER, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 136, S. 145; 1925, Bd. 157, S. 261.

[7]) L. BRINGS, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S. 36.

[8]) EDELBACHER schreibt (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 144, S. 279): »Meine Untersuchungen haben mit größter Wahrscheinlichkeit gezeigt, daß der Begriff ‚Proteinsäuren' überhaupt keine Berechtigung besitzt. Es ist unstatthaft, aus dem Gemisch ‚Harn' irgendeine Fällung herauszuholen und diese dann für ein chemisches Individuum zu deklarieren. Wenn man schon das letztere macht, so muß man immer wenigstens unter genau denselben Bedingungen verfahren, wie die Entdecker dieser ‚Säuren' es gemacht haben«. — Es wird mir also, wenn ich recht verstehe, ein Vorwurf daraus gemacht, daß ich mir erlaubt habe, die Rohfällung der Oxyproteinsäurefraktion nach GOTTLIEB und BONDZYNSKI von ihren reichlichen Harnstoffbeimengungen zu befreien. Was aber obige unter Adresse meines Schülers BRINGS an mich gerichtete Belehrung betrifft, ist dieselbe wirklich um so überflüssiger, als, wie

ist aber die Streitfrage durch eine eingehende Arbeit aus dem Laboratorium BONDZYNSKIS[1]) (eines der Entdecker der Oxyproteinsäuren) definitiv erledigt und auch die Ursache der Meinungsverschiedenheiten aufgeklärt worden.

»Les resultats de mes recherches«, so heißt es da, »sur la présence supposée de l'urée, faites au moyen de xanthydrol et d'uréase m'ont donné la certitude, qu'il est parfaitement possible de priver complètement d'urée le mélange de sels barytiques des acides oxyprotéiques ... En effet, l'urée n'entre point dans la composition de l'acide oxyprotéique ... J'ai soumis à l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique dilué la sirop de baryum ... Cette expérince me démontre, que, contrairement aux conclusions tirés des expériences faites par S. EDELBACHER, FREUND et ANNA SITTENBERGER-KRAFT, l'urée n'entre sous aucune forme ni dans le mélange d'acides oxyprotéiques, ni dans celle de l'acide oxyprotéique proprement dit ... Il est à présumer, que les causes des erreurs de conclusions d'EDELBACHER résident a) dans l'élimination incomplète de l'urée du sirop de baryum; b) dans la propriété de l'urée, d'être précipité par l'acétate de mercure des solution contenant du chlorure de sodium en même temps que les acides oxyprotéiques à l'état d'un sal cristallisé, dont la structure serait

$$NH = C \begin{matrix} \diagup N{=}Hg \\ \diagdown O{-}HgCl \end{matrix} .«$$

Stickstoffverteilung in den Oxyproteinsäurefraktionen.

Die in der Oxyproteinsäurefraktion des Harnes enthaltenen Substanzen können nicht schlechtweg als Polypeptide bezeichnet werden, bestehen aber sicherlich zum großen Teil aus Substanzen, die Polypeptidcharakter tragen und bei der Hydrolyse Aminosäuren liefern. Daneben aber enthält die Fraktion anscheinend auch resistentere Eiweißkondensationsprodukte anderer Art. So fanden BONDZYNSKI und seine Mitarbeiter[2]) nach tiefgreifender Spaltung verschiedener Fraktionen mit konzentrierter Salzsäure oder Fluorwasserstoffsäure 20—80% des Stickstoffes formoltitrierbar, d. h. in Form neu freigelegter Aminogruppen. Bei SASSAS (l. c.) in meinem Laboratorium ausgeführten Analysen von »Barytfraktionen«, die keine in Betracht kommenden Mengen von freiem Harnstoff, freiem Ammoniak oder freien Aminosäuren enthielten, schwankte der Polypeptid-N (d. h. derjenige Stickstoff, der nach vorangegangener Säure- oder -Alkalihydrolyse bei der Bestimmung nach VAN SLYKE innerhalb 10 Minuten in Gasform entwickelt worden ist), zwischen 24—34%. Nach EDELBACHER l. c. besteht die »Antoxyproteinsäure« aus polypeptidartigen Körpern, die verhältnismäßig viel Monoaminosäuren, aber auch

aus allen meinen früheren Schriften über diesen Gegenstand aufs klarste hervorgeht (vgl. z. B. meine Probleme Bd. I, 1912, S. 547—551 und Bd. II, 1913, S. 135—144), ich stets tief davon durchdrungen war, daß die »Oxyproteinsäurefraktion« weiß Gott alles eher, denn ein chemisches Individuum, vielmehr eben eine Harnfraktion ist. Dem Wunsche EDELBACHERS, »der Begriff der Proteinsäuren, der doch nur historische Berechtigung habe, möge doch endlich verschwinden«, werde ich von Herzen zustimmen, sobald ein besserer und klarer Begriff an seine Stelle getreten sein wird.

Wenn andererseits ERNST FREUND und ANNA SITTENBERGER (l. c.) meinen, wir (BRINGS und ich) hätten uns deshalb nicht von der Richtigkeit ihrer Meinung, daß die Oxyproteinsäuren nicht den Eiweißkörpern, sondern dem Harnstoffe nahestehen, überzeugt, weil wir es unterlassen hätten, kolloidale, N-haltige Bestandteile durch Kupfersulfat und Natronlauge auszufüllen, so hat diese Annahme auch nicht den Schein einer Berechtigung für sich. »Es wird nicht wundernehmen,« meint FREUND, »daß bei der usuellen Darstellung Herr BRINGS auch Aminosäuren unter den Zerfallsprodukten der Oxyproteinsäuren findet.« Ich glaube wirklich nicht, daß es jemand wundernehmen wird, da es sich ja, wie man längst weiß, um Eiweißabkömmlinge handelt!

[1]) W. GIEDROYC, Bull. de la Soc. de Chim. Biol. 1926, Vol. 8, p. 222.

[2]) BROWINSKI und DOMBROWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 77, S. 102. — St. BONDZYNSKI, Bull. Soc. Chim. Biol. 1925, Vol. 7, p. 60.

Arginin, Histidin und Lysin enthalten. Wir wissen, daß nur ein Teil der »Oxyproteinsäuren« basischen Charakter trägt und durch Phosphorwolframsäure fällbar ist. Weitere in meinem Laboratorium ausgeführte Untersuchungen[1]) haben dann dargetan, daß die unter dem Sammelbegriffe »Oxyproteinsäuren« zusammengefaßten Harnfraktionen sehr große Unterschiede in Bezug auf die Festigkeit der Bindung des darin enthaltenen Stickstoffs aufweisen — auch wenn der Harnstoff vorher nach meiner Methode durch Vergärung mit Soja-Urease beseitigt und jede Verunreinigung mit Harnstoffresten ausgeschlossen war. Aus allen Fraktionen läßt sich ein mehr oder minder großer Anteil durch Alkali- oder Säurehydrolyse abspalten, so daß man berechtigt ist, von einem »säureamidartigen Charakter« zu sprechen. Ein Anteil des Stickstoffes freilich widersteht diesem Eingriffe und wird erst durch das eingreifende Folin-Verfahren gelockert und als Ammoniak abspaltbar (wobei in einem Gemische von Magnesiumchlorid und konzentrierter Salzsäure Temperaturen von 150 bis 200° erreicht werden).

Oxyproteinsäuregehalt normaler und pathologischer Harne.

Die Menge des Oxyproteinsäure-N im normalen Harne ist auf 2 bis 5% geschätzt worden[2]). Die richtigen Normalwerte dürften zwischen 2 und $3\frac{1}{2}$% liegen.

Es liegen in der Literatur allerhand Angaben über Vermehrung der Oxyproteinsäuren bzw. des Neutralschwefels bei den verschiedensten pathologischen Zuständen vor: so bei Karzinomkachexie und Tuberkulose, bei Leberkrankheiten und bei fieberhaften Infektionskrankheiten, bei progressiver Paralyse, bei Nierenkrankheiten, sowie bei der Phosphorvergiftung. Die große Mehrzahl dieser Angaben sind, da auf ganz unzureichenden Methoden basierend, höchst problematischer Natur und einer Überprüfung dringend bedürftig[3]). Leider sind auch die von mir und meinen Mitarbeitern angegebenen Methoden, wenn auch weit verläßlicher, so doch in ihrer Ausführung recht mühsam und zeitraubend. Ein Fortschritt in dieser Richtung tut dringend not!

---

[1]) L. Brings, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S. 37.

[2]) Die Menge des Oxyproteinsäure-N im normalen menschlichen Mischharn ergibt sich nach Ginsberg 3,1 bis 5,0%, Gawinski 4,5 bis 6,8%, Sassa 4,3 bis 4,7% und Fürth 2,5 bis 3,6% des Gesamt-N.

Die Werte von Sassa, die den älteren Angaben von Ginsberg und Gawinski nahestehen, sind also wesentlich höher als meine. Dieser Widerspruch erklärt sich aus dem Umstande, daß die Barytfraktion Sassas unter Vermeidung jedes hydrolytischen Eingriffes dargestellt wird und noch ein Viertel bis ein Drittel ihres Stickstoffes in durch Säure- und Alkaliwirkung hydrolysierbarer Form enthält. Bei dem Vorgange nach Fürth kommt dagegen die hydrolytische Wirkung sowohl des Ureasefermentes als auch des heißen Ätzbarytes zur Geltung und werden gewisse leicht hydrolysierbare N-haltige Komplexe, die bei dem Verfahren nach Sassa in die Barytfraktion übergehen, von vornherein abgespalten. Mein Verfahren ist also zweifellos das weitaus eingreifendere und weniger schonende. Doch dürfte dies vom Standpunkte der Physiologen und Pathologen aus kaum als ein Nachteil erscheinen, da sich dieselben ja in erster Linie für die Oxyproteinsäuren in deren Eigenschaft als resistente Stoffwechselendprodukte interessieren, die den hydrolytischen Kräften des intermediären Stoffwechsels standgehalten haben und von denen man daher mit Recht erwarten darf, daß sie auch gegenüber hydrolytischen Eingriffen in vitro widerstandsfähig sind. Bei der Untersuchung des Harnes schwangerer Frauen aus den letzten Schwangerschaftsmonaten hat G. Revoltella kürzlich in meinem Laboratorium den Oxyproteinsäure-N = 2,6 bis 3% des Gesamt-N gefunden. (Vgl. Vorl. 32, S. 454.)

[3]) Vgl. Fürth, »Probleme« 1912, Bd. 1, S. 547—551. — Kahn and Postmontier, Journ. of labor. and clin. med. 1925, Vol. 10, p. 317. — L. Neumann, Zeitschr. f. Neurol. und Psychiatr. 1914, Bd. 27, S. 75.

Andere hochmolekulare Schlackenstoffe.

Außer den Oxyproteinsäuren finden sich im Harne noch hochmolekulare Schlackenstoffe des Stoffwechsels von sehr verschiedener Art, die nur höchst unvollkommen bekannt sind. E. ABDERHALDEN und F. PREGL[1]) erhielten, nachdem sie den Alkoholextrakt aus Harn durch Dialyse vom Harnstoff und von anderen leicht diffusiblen Stoffen befreit hatten, ein Gemenge von Stoffen, die keine freien Aminosäuren enthielten, nach Säurehydrolyse jedoch eine Anzahl der typischen Eiweißspaltungsprodukte lieferten. Es läßt sich vorderhand nicht entscheiden, inwieweit die letzteren den Oxyproteinsäuren (welche bei der Hydrolyse sicherlich auch Aminosäuren liefern)[2]), inwieweit aber typischen Polypeptiden angehören. Es scheint, daß solche in geringen Mengen im normalen Harne, in etwas größeren unter pathologischen Bedingungen, so beim Karzinom, bei Leberaffektionen auftreten können. Die chemische Stellung eines nach SIEGFRIEDS Eisenpeptonmethode isolierten Harnbestandteiles (»Uroferrinsäure«)[3]), läßt sich vorderhand ebensowenig definieren, wie eine von P. HÁRI[4]) durch Phosphorwolframsäurefällung gewonnene Substanz und die alkoholunlöslichen, durch Schwermetallsalze fällbaren Harnkolloide SALKOWSKIS. Man würde jedoch fehlgehen, wenn man annehmen wollte, daß alle stickstoffhaltigen Harnkolloide im wesentlichen den Charakter hochmolekularer Eiweißderivate tragen. Untersuchungen aus dem Laboratorium F. HOFMEISTERS haben vielmehr gelehrt, daß unter den nicht dialysablen Harnbestandteilen, deren Menge durch Diffusionsversuche mit Hilfe sehr feiner Schilfsäckchen quantitativ ermittelt werden kann, auch die Chondroitinschwefelsäure, sowie auch Nukleinsäuren eine wesentliche Rolle spielen; die Menge derselben kann bei Nierenerkrankungen, bei Eklampsie sowie bei fieberhaften Zuständen (Pneumonie) vermehrt sein[5]).

Es wird wohl noch eine gute Weile dauern, bis die Sonne sieghaft durch die Nebel dringt, welche, zu dichten Wolken geballt, diese Regionen einstweilen verschleiern. Ein wenig lichter ist es aber auch hier bereits geworden.

Kürzlich ist von einem Pariser Forscher die interessante Beobachtung gemacht worden[6]), daß ein Bruchteil des Harnstickstoffes bei der Kjeldahlbestimmung der oxydativen Zerstörung durch die heiße konzentrierte Schwefelsäure entgeht. Wir können es leicht begreifen, daß Verbindungen, die derartiges auszuhalten vermögen, auch die zerstörenden Kräfte des intermediären Stoffwechsels nicht an den Kragen können. Dieser unter normalen Verhältnissen nur geringe Stickstoffanteil (etwa 1% des Gesamt-N) kann bei schweren Leberleiden anscheinend bis auf 15% des Gesamt-N ansteigen.

Es scheint, daß die »Oxyproteinsäuren« und wohl auch andere Schlackenstoffe am »Reststickstoffe« des Blutes einen größeren Anteil besitzen, als an demjenigen des Harnes (— angeblich soll bis 40% des Reststickstoffes des Blutes hierher gehören) und daß ein Teil der im Blute enthaltenen Oxyproteinsäuren, bevor sie in den Nieren zur Ausscheidung gelangen, einer oxydativen Zerstörung anheimfallen kann[7]). — Der Gehalt des Blutserums an adialysablem Stickstoffe nach Enteiweißung scheint im allgemeinen recht konstant zu sein und etwa 1/4 bis 1/2 des gesamten Rest-N zu entsprechen. Ein besonders hoher Wert ist bei einem Falle von Coma diabeticum beobachtet worden[8]).

---

1) E. ABDERHALDEN und F. PREGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 19.

2) W. GINSBERG, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 441. — J. BROWINSKI und S. DOMBROWSKI (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 77, S. 92.

3) O. TIELE, H. LIEBERMANN (Labor. Siegfried, Leipzig), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 37, S. 251; 1907, Bd. 52, S. 129.

4) P. HÁRI (Budapest), Zeitschr. für physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 1.

5) K. SASAKI, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 9, S. 386. — M. SAVARÉ ibid. 1907, Bd. 9, S. 401; Bd. 11, S. 71. — Ch. PONS, ibid. 1907, Bd. 9, S. 393. — U. EBBECKE, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 485 (sämtlich aus dem Labor. F. Hofmeisters, Straßburg).

6) MESTREZAT, Bull. Soc. de Chim. Biologique 1926, Vol. 8, p. 11.

7) J. BROWINSKI (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58, S. 134. — W. CZERNECKI, Jahresber. f. Tierchem. 1909, Bd. 39, S. 820; 1910, Bd. 40, S. 189.

8) H. PRZIBRAM, Zentralbl. f. innere Med. 1917, Bd. 35.

Urochrom und Urochromogen.

Das Urochrom galt lange Zeit hindurch für den typischen Farbstoff des normalen Harnes. Die ältere Literatur dieser sicherlich nicht chemisch einheitlichen und noch wenig aufgeklärten Substanz ist außerordentlich umfangreich und im ganzen wenig erfreulich.

Chemische Charakteristik.

Nach M. WEISS'[1]) Untersuchungen gibt es nun keinen vorgebildeten Farbstoff im Harne, welcher die Bezeichnung »Urochrom« im früheren Sinne als »normaler gelber Harnfarbstoff« verdienen würde. Auch ist das sog. Urochrom anscheinend kein primärer Bestandteil des Harnes; es entsteht vielmehr aus einem im normalen und pathologischen Harne auftretenden Chromogen, dem **Urochromogen.** (An der normalen Harnfarbe beteiligen sich verschiedene Farbstoffe und Chromogene, unter denen das Urochromogen nicht einmal eine dominierende Rolle spielt.)

Das Urochromogen ist eines der Ursachen der EHRLICHschen Diazoreaktion des Harnes. Es entsteht bei erhöhtem Gewebszerfalle und kann unter pathologischen Bedingungen seiner Menge nach 10fach vermehrt sein. Es geht durch Oxydation, die schon durch die Gegenwart von Alkali eingeleitet werden kann, in das bedeutend stärker gefärbte Urochrom über und offenbart dementsprechend ein charakteristisches Reduktionsvermögen[2]), das z. B. durch Jodabscheidung aus Jodsäure titrimetrisch verfolgt werden kann[3]). Bei weiterer Oxydation entsteht daraus das schwefelhaltige **Uromelanin**[4]). Die Menge desselben soll der Intensität der EHRLICHschen Reaktion parallel gehen.

Das »Urochrom« ist durch viele Fällungsmittel fällbar, im Gegensatze zu den im Wesentlichen an der Harnfarbe beteiligten Stoffen aber nicht durch Ammonsulfat aussalzbar.

Für die gelbgefärbte Lösung des Urochroms wird eine intensive Diazoreaktion nach PAULY (nicht nach EHRLICH) bei gleichzeitigem Fehlen der MILLONschen Reaktion als charakteristisch angegeben.

Das Urochromogen ist in der sog. »Barytfraktion« des Harnes enthalten (d. i. in der Fraktion jener Produkte von saurem Charakter, welche in Wasser lösliche, jedoch durch Alkohol fällbare Barytsalze geben). Es gehört allem Anscheine nach der Kategorie der »Oxyproteinsäuren« an.

Nach WEISS sollen in der Urochromfraktion mindestens 2 Fraktionen enthalten sein. Zum Histidin scheint das Urochromogen nicht in Beziehung zu stehen (zum Unterschiede von einer anderen der Oxyproteinsäurefraktion angehörigen Substanz, welche die Diazoreaktion des normalen Harnes nach PENZOLDT und PAULY gibt[5]).

Auch die Phenol- und Kresolderivate im Harne sollen nach WEISS zum Urochromogen nicht in Beziehung stehen.

---

[1]) **Literatur über Urochrom und Urochromogen**: F. MÜLLER, Die Harnfarbstoffe. Oppenheimers Handb. 1. Aufl., 1909, Bd. 1, S. 740/41. — R. v. ZEYNEK, Norm. Harnfarbst. In: Neuberg, Der Harn I, 1911, S. 879—883. — O. v. FÜRTH, Probleme der physiol. u. pathol. Chem. II, 1913, S. 138—141. — Oppenheimers Handb. 2. Aufl., 1924, Bd. 1, S. 941—943. — F. N. SCHULZ, Urochrom. In: Analyse des Harnes, 11. Aufl. von Neubauer-Hupperts Lehrb. 1913, Bd. 1, S. 1286—1312. — M. WEISS, Die Farbstoffanalyse des Harnes. III. Das Urochrom. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 33. (Dort Hinweis auf die zahlreichen älteren einschlägigen Publ. dieses Autors.)

[2]) Angeblich soll Glukuronsäure ein Bestandteil des Urochroms sein (FANNY POLLECOFF, Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 1252).

[3]) BROWINSKI und DOMBROWSKY.

[4]) THUDICHUM. DOMBROWSKY.

[5]) O. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 96, S. 269.

Für das Urochromogen ist ferner KLAFTENS Alkalireaktion charakteristisch (grüngelbe Färbung auf Alkalizusatz); ferner das Ausbleiben des Farbenwechsels beim Übergange von Urochrom in Urochromogen auf Zusatz verdünnter Permanganatlösung, wenn die Probe vorher mit Essigsäure angesäuert worden war (Unterschied gegenüber dem Urobilinogen, das auch in saurer Lösung durch Oxydation in Urobilin übergeführt wird![1])

Dem Versuche, das Urochrom als ein Derivat des Chlorophylls hinstellen zu wollen, wird man mit um so mehr Skepsis begegnen müssen, als diese Beobachtungen mit veralteter Technik ausgeführt worden sind[2].

Von der Gesamtfarbe des Harnes dürfte nur etwa ein Viertel auf Rechnung der gelben Farbstoffe der Urochromfraktion, der Hauptanteil aber auf Rechnung der Urobilinfraktion kommen[3]).

HANS FISCHER[4]) hat, um den Harnfarbstoff zu isolieren, in einer chemischen Fabrik 1600 Liter Harn in Vakuum eindampfen lassen. Der Syrup wurde dialysiert: dabei fiel ein amorpher gelber Farbstoff in einer Ausbeute von etwa 50 Gramm aus. Bei der Hydrolyse desselben wurde ein unverhältnismäßig großer Teil in ein Melanin umgewandelt. In der Basenfraktion fanden sich Arginin und Lysin. Auffallend wenig (nur 10%) vom Stickstoffe war in Form freier Aminogruppen vorhanden.

Stellung des Urochroms.

In Bezug auf die chemische Stellung des Urochroms, läßt sich vorderhand wohl nicht viel mehr aussagen, als daß es sich hier um eine Substanz aus der Klasse der Eiweißschlackenstoffe handeln dürfte, welche sich hinsichtlich ihrer Lösungs- und Fällungsverhältnisse den Oxyproteinsäuren anreiht. Hinsichtlich des Schwefelgehaltes des Urochroms besteht ein Widerspruch zwischen den Angaben der polnischen Autoren, welche den Farbstoff schwefelhaltig fanden und den Befunden aus HOFMEISTERS Laboratorium; letztere haben ergeben, daß der gelbe Farbstoff, den man dem Harne durch Tierkohle entziehen und aus dieser durch Eisessig freimachen kann (— wegen der reichlichen Pyrrolmenge die derselbe bei trockener Destillation liefert, »Uropyrryl« genannt —), schwefelfrei ist. Es wäre denkbar, daß dieser Widerspruch in dem Umstande seine Erklärung findet, daß aus dem Urochrom, welches so locker gebundenen Schwefel enthält, daß durch Alkali bereits in der Kälte Schwefelwasserstoff abgespalten wird[5]), auch bei obiger Darstellungsprozedur eine Schwefelabspaltung stattgefunden hat; wirklich bewiesen ist dies aber nicht. Vielleicht in unmittelbarem Zusammenhange mit einer derartigen Schwefelabscheidung steht das dem Urochrom eigentümliche Reduktionsvermögen, welches durch Abscheidung von Jod aus Jodsäure titrimetrisch direkt gemessen werden kann[6]). Sehr wahrscheinlich ist die Annahme, daß das Urochrom seine Farbstoffnatur dem Umstande verdanken dürfte, daß es einen der zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles (bzw. ein Umwandlungsprodukt eines solchen) in irgendeiner Form einschließt. Dagegen liegt für irgendeine Beziehung des Urochroms zum Hämatin und Urobilin nicht der allermindeste Anhaltspunkt vor. Einen direkten Hinweis auf die zyklische Natur des Urochroms dürfen wir in der schönen Diazoreaktion des Urochromogens erblicken. (Eine, wenn auch weniger schöne Farbenreaktion geben Diazoverbindungen übrigens auch mit dem

---

1) E. KLAFTEN, Wiener Klin. Wochenschr. 1922, S. 485.
2) H. E. ROAF, Biochem. Journ. 1921, Vol. 15, p. 687.
3) M. WEISS, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 133, S. 331.
4) H. FISCHER und W. ZERWECK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 147, S. 176.
5) ST. BONDZYNSKI, ST. DOMBROWSKI und K. PANEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 83. — ST. DOMBROWSKI, ibid. 1909, Bd. 62, S. 358.
6) J. BROWINSKI und ST. DOMBROWSKI, Journ. de Physiol. 1908, Bd. 10, S. 819.

fertigen Urochrom: dieselbe entspricht ungefähr der Diazoreaktion des normalen Harnes)[1]. Der Umstand, daß beim Kochen von Urochrom mit Salzsäure melaninartige Produkte[2] (»Uromelanine«) auftreten können, spricht, nach dem, was ich Ihnen über das Wesen der Melaninbildung früher mitgeteilt habe, sicherlich nicht gegen die zyklische Natur des Urochroms und es ist ganz einleuchtend, daß gewisse ringförmige Komplexe des Eiweißmoleküles der totalen Zerstörung im Stoffwechsel entgehen und schließlich als Harnfarbstoffe zum Vorschein kommen könnten.

Bestimmung des Urochroms und des Urochromogens.

Wir wollen uns nun klar machen, nach welchen Prinzipien die Bestimmung des Urochroms und Urochromogens im Harne versucht worden ist[3].

Nachdem schon vor längerer Zeit der Versuch gemacht worden war[4], die relative Menge des Urochroms auf kolorimetrischem Wege durch Vergleich mit einer Echtgelblösung zu schätzen, hat M. WEISS auf diesem Prinzipe einen Bestimmungsvorgang gegründet: Harn wird zur Beseitigung anderweitiger Farbstoffe (Urobilin, Porphyrin, Uroerythrin) mit Bleizuckerlösung ausgefällt, das nunmehr stark saure Filtrat mit Ammoniak schwach sauer gemacht und schließlich mit einer Standard-Echtgelblösung verglichen. Das Resultat lautet auf »Echtgelbeinheiten«.

Da das Urochromogen, d. i. die schwach gefärbte oder farblose Vorstufe des Urochroms, welche unter pathologischen Bedingungen in reichlicher Menge im Harne auftritt, gleichzeitig ein Substrat der EHRLICHschen Diazoreaktion bildet (siehe unten), erscheint diese zur Orientierung über die An- oder Abwesenheit größerer Urochromogenmengen im Harne geeignet.

Man kann jedoch das Urochromogen auch sehr einfach in der Weise zur Anschauung bringen, daß man etwa ein Drittel einer Eprouvette mit dem Harn anfüllt und nunmehr ungefähr auf das Dreifache mit Wasser verdünnt. Man mischt gut durch, teilt die Probe und setzt zu der einen Hälfte drei Tropfen einer 1‰igen Kaliumpermanganatlösung hinzu. Das Auftreten einer bleibenden, ausgesprochen gelben Färbung zeigt die Anwesenheit von Urochromogen an. Ist die Reaktion negativ, so bemerkt man entweder gar keine Farbenveränderung oder nur eine leichte Bräunung.

Die Ermittlung der relativen Urochromogenmenge im Harne kann nun nach zwei verschiedenen Methoden erfolgen, wobei man das Urochromogen durch Oxydation mit Permanganat in Urochrom überführt. Entweder man bestimmt auf kolorimetrischem Wege die Menge neugebildeten Urochroms oder man bestimmt auf titrimetrischem Wege jene Menge n/100 $KMnO_4$-Lösung, welche eben erforderlich ist, um alles vorhandene Urochromogen in Urochrom überzuführen[5].

Die Ehrlichsche Diazoreaktion.

Ehrlichs Diazoreaktion.

Was ist nun eigentlich das Wesen der soviel diskutierten EHRLICHschen Diazoreaktion?

Bekanntlich reagieren viele Diazoverbindungen mit zyklischen Substanzen der verschiedensten Art unter Bildung von Farbstoffen. Seinerzeit hat nun PAUL EHRLICH den Harn in dieser Richtung geprüft.

---

[1] K. FERI (Klinik Chvostek, Wien) empfiehlt den Ersatz des Ehrlichschen Reagens durch Azophenrot, d. i. Paranitrodiazobenzolsulfat ($(NO_2 . C_6H_4—N = N—)_2SO_4$ (Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 24).

[2] J. DOMBROWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 54, S. 188; 1909, Bd. 62, S. 358.

[3] Ausführliches darüber bei O. FÜRTH (l. c. S. 437—443).

[4] KLEMPERER 1903.

[5] Bez. Modifikationen der Urochromogenreaktion vergl. E. KLAFTEN, Wiener klin. Wochenschr. 1922, S. 485. — K. P. EISELSBERG und SPENGLER, Wiener klin. Wochenschr. 1923, S. 466.

Als Reagens verwendet man zweckmäßigerweise eine Lösung von Sulfanilsäure $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NH_2 \\ HSO_3 \end{smallmatrix}$ in Salzsäure, die durch Zusatz von Natriumnitritlösung diazotiert wird zu $C_6H_4 \begin{smallmatrix} N = N - Cl \\ HSO_3 \end{smallmatrix}$. Dieses frischbereitete Reagens gibt bei Zusatz zum Harn keine Farbstoffbildung, wohl aber tritt eine solche alsbald ein, sobald mit Ammoniak alkalisch gemacht. Hält man gewisse Mengenverhältnisse der Reagenzien genau ein[1]), so gibt normaler Harn nur eine orangegelbe Färbung und einen ebensolchen Schüttelschaum; bei Typhus, schwerer Tuberkulose u. dgl. färbt sich dagegen Harn und Schaum rosa bis purpurrot.

Wie weit wir hier von klaren chemischen Begriffen noch entfernt sind, geht wohl am besten aus den Versuchen von L. HERMANNS[2])[3]) hervor, der den aus Harn durch Kuppelung mit Dichlordiazobenzol gewonnenen Farbstoff abgetrennt und untersucht hat und zur Annahme gelangt ist, das Chromogen der EHRLICHschen Diazoreaktion sei alles andere eher als einheitlicher Natur. So ließ sich bei Leberkrebs der Diazofarbstoff mit Äther extrahieren und kristallisierte beim Verdunsten desselben in prachtvollen, dunkelroten Nadeln aus. Das Chromogen scheint der Indolreihe anzugehören. — Das Chromogen des Typhusharnes ist nach Ansäuren mit verdünnter Schwefelsäure mit Wasserdämpfen flüchtig und läßt sich aus dem Destillate mit Äther ausschütteln. Es gibt mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte, verhält sich also wie ein Brenzkatechinderivat. — Aus angesäuertem Tuberkuloseharn erwies sich das Chromogen mit Äther extrahierbar. Wurde der Harn erst hydrolysiert und dann erst mit Äther extrahiert, so wurde ein Chromogen erhalten, das eine dunkelrote EHRLICHsche Reaktion und eine ebensolche Eisenchloridreaktion bei sodaalkalischer Reaktion gab, sich mit Permanganat intensiv gelb färbte (Urochromogen-Reaktion!) und einen positiven Millon gab: vermutlich irgendein Phenolderivat[4]).

Von der Diazoreaktion bei Masern sollen etwa $^9/_{10}$ auf die Oxyproteinsäurefraktion (Quecksilberazetatfällung) und auf Histidinkomplexe zurückzuführen sein, der Rest aber auf irgendwelchen Phenolderivaten beruhen[5]). Ich erinnere Sie daran, daß von den zyklischen Komplexen des Harnes nur deren zwei, das Tyrosin und das Histidin (s. Bd. I, S. 29) durch eine ausgesprochene Diazoreaktion gekennzeichnet sind.

Vermehrte Urochromogenausscheidung ist insbesondere bei schwerer Tuberkulose, bei Neoplasmen, nach Röntgenbestrahlung, bei schweren

---

[1]) 10 ccm des frischen Harnes werden mit 10 ccm des Diazoreagens [0,5 g Sulfanilsäure + 5 ccm HCl 25% + 100 Wasser] versetzt, dazu nur 2 Tropfen $NaNO_2$ 0,5%, dann 2 ccm 10% Ammoniak, umschütteln! — Verschiedene Arzneistoffe, z. B. Tannin, Atophan, Salizylpräparate können zu Täuschungen Anlaß geben.

[2]) L. HERMANNS und P. SACHS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 114.

[3]) L. HERMANNS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 122, S. 98. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1926, Bd. 152, S. 153.

[4]) J. KOMORI (Nagasaki, Tokyo Journ. of Biochem. 1926, Vol. 6, p. 297) hat aus 50 Litern eines Diazoharnes bei Lungentuberkulose 67 g Antoxyproteinsäure, 10 g Oxyproteinsäure, 2 g Arginin, 3 g Lysin neben kleinen Mengen Aminosäure gewonnen.

[5]) G. HUNTER, Brit. med. Journ. 1922, p. 751.

Herzfehlern und Pneumonien, bei Masern, Pocken, Typhus, Paratyphus, Flecktyphus u. dgl. beobachtet und als Symptom eines weitgehenden Protoplasmazerfalles gedeutet worden. Es ist aber auffallend, daß die Reaktion bei einer so leichten Infektionskrankheit, wie es die Masern sind, ganz gewöhnlich gefunden, bei anderen viel schwereren Infektionskrankheiten wie Scharlach, Diphtherie und Erysipel aber oft vermißt wird. — Bei Röteln und Varizellen fehlt sie allerdings fast regelmäßig.

Das Auftreten einer Diazoreaktion soll angeblich meist mit dem Auftreten eines Milztumors parallelgehen[1]).

M. WEISS[2]) hat eine quantitative Auswertung auch der EHRLICHschen Diazoreaktion im Ammonsulfatfiltrate des Harnes versucht, indem er die Färbung mit derjenigen einer Standardlösung von naphtolsulfosaurem Natron verglichen hat. So findet er für normale Frauen Vergleichswerte von 0,04—0,05, für Schwangere am Ende der Schwangerschaft bis 0.12, für Apicitiden 0,04—0,14, für leichte Phthisen 0,12—0,20, für fiebernde Phthisen 0,60—0,80. — Die Reaktion scheint der Urochromogenreaktion mit Permanganat tatsächlich durchaus parallel zu gehen. Die letztere ist z. B. bei normalen, aber auch bei fiebernden Wöchnerinnen meist negativ gefunden worden, bei schwerer Sepsis aber stets positiv. Bei Uteruskarzinom war sie bei einem Viertel der Fälle positiv; einige Fälle die vor Röntgenbestrahlung negativ gewesen waren, wurden durch Bestrahlung positiv. Positiv war die Reaktion bei schwerer Tuberkulose, bei Typhus, Paratyphus, Flecktyphus und Masern, sowie bei Herzfehlern und Pneumonien mit schlechter Prognose[3]).

Auf eine Diskussion der umfangreichen Literatur über die Frage, was die Diazoreaktion dem Kliniker zu leisten vermag und was nicht, kann ich mich hier unmöglich einlassen. Daß eine derartige Reaktion weder spezifisch noch eindeutig sein kann, ist selbstverständlich. Das hindert aber keineswegs, daß sie sich doch zuweilen recht nützlich erweist. So ist mir von meiner Tätigkeit im Kriegsspitale her ein Fall in Erinnerung geblieben, der auf mich einen gewissen Eindruck gemacht hat. Auf meiner Abteilung lag ein mäßig fiebender Mann unter dem unbestimmten Verdachte einer beginnenden Infektionskrankheit. Bei Untersuchung des Harnes fiel mir eine Diazoreaktion von einer Schönheit auf, wie ich sie kaum je noch gesehen hatte. Dies machte mich stutzig und ich ließ den Mann alsbald zur Beobachtung ins Infektionsspital bringen — und das war gut; denn einige Tage später traten die Symptome des Flecktyphus deutlich zutage.

Von der Diazoreaktion des normalen Harnes soll erst in der nächsten Vorlesung im Zusammenhange mit dem Schicksale des Histidinkomplexes im Organismus die Rede sein.

Diazoverbindung in den roten Blutkörperchen.

Dagegen möchte ich eine neuentdeckte, sonderbare Diazoverbindung in den roten Blutkörperchen nicht unerwähnt lassen.

Dieselbe ist von zwei Wiener Kollegen, A. LEIMDÖRFER und D. CHARNAS entdeckt und von dem erstgenannten in meinem Laboratorium eingehender studiert

---

1) STALLING, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 22. — BAUMGÄRTEL, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 85.

2) M. WEISS, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 133, S. 331 und Bd. 134, S. 269, 567. — Wiener med. Wochenschr. 1923, Nr. 4. — Münchener med. Wochenschr. 1923, S. 393. — Med. Klin. 1925, Nr. 23.

3) E. KLAFTEN (Klinik Peham, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1922, Bd. 35, S. 485.

worden[1]). Aus dem durch Kochen mit verdünnter Essigsäure enteiweißten Blutkörperchenbrei von Menschen und Säugetieren konnte eine bisher unbekannte basische Substanz durch Alkoholextraktion und Fällung des alkoholischen Extraktes mit alkoholischer Chlorkadmiumlösung in kristallinischer Form gewonnen worden. Diese Substanz ist durch eine intensive Diazoreaktion ausgezeichnet, welche aber, zum Unterschiede von der EHRLICHschen Diazoreaktion, nur beim Alkalisieren mit Kali- oder Natronlauge, nicht aber mit Soda oder Ammoniak auftritt. Diese Verbindung ist nur in den Erythrozyten, nicht aber in den weißen Blutkörperchen oder im Blutplasma enthalten und geht nur bei Hämolyse in das letztere über. Diese diazogebende Substanz gehört weder den Oxyproteinsäuren, noch aber den Phenolderivaten an; ebensowenig handelt es sich etwa um Histidin. Trotz des vertrauenerweckenden Aussehens der Kristalle würde man denselben viel zu viel Ehre erweisen, wenn man sie für chemisch einheitlich halten wollte und liegt das chemische Wesen[2]) der Substanz noch ebenso in tiefstem Dunkel wie ihre physiologische Bedeutung.

Dem Verhalten der Blutdiazoreaktion bei Tuberkulose ist besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden. Man geht zur Anstellung dieser Probe derart vor, daß Zitratblut zentrifugiert und 1/2 Kubikzentimeter Blutkörperchenbrei mit verdünnter Essigsäure ausgekocht wird. Man engt das Filtrat stark ein, versetzt mit Diazoreagensgemisch, alkalisiert mit starker Kalilauge. Nach kurzem Erwärmen in einer Eprouvette kann man dann folgendes beobachten: Unter normalen Verhältnissen sieht man eine Gelbfärbung und die Abscheidung eines gelblichbraunen Niederschlages. Ist jedoch der Diazokörper in abnorm großer Menge im Blute vorhanden, so sieht man eine rote oder rotviolette Färbung und einen ebensolchen Niederschlag. — Die große Mehrzahl der benignen Tuberkulosefälle reagierte negativ. Bei den negativ reagierenden Fällen überwog die »exsudative« Form gegenüber der »produktiven«. Die durch Tendenz zur zirrhotischen Induration gekennzeichneten Fälle von Phthisis fibrocaseosa reagierten alle positiv. Ein ausgesprochener Parallelismus der Diazoreaktionen im Harne und im Blute wurde vermißt. Daß die letztere mit den Abwehrkräften des Blutes etwas zu tun habe, ist freilich vorläufig nichts mehr als eine unbewiesene Vermutung. Auch bei frischer Lues ist die Reaktion zuweilen stark positiv[3]).

---

[1]) A. LEIMDÖRFER und D. CHARNAS, Wiener klin. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — A. LEIMDÖRFER, ebenda Nr. 47 und Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 149, S. 513. — Wiener Arch. f. innere Med. 1926, Bd. 12, S. 227.

[2]) Von einer chemischen Einheitlichkeit dieser Kristalle kann umsoweniger die Rede sein, als der Kadmiumchloridgehalt verschiedener Präparationen ein ganz wechselnder ist, wie man dies übrigens auch bei komplexen Kadmiumverbindungen anderer Basen häufig sieht. Die Kristalle enthalten aber auch überdies noch reichlich Kaliumchlorid (nach einer mündlichen Mitteilung von Prof. ERNST SPÄTH). Es könnte dies vielleicht darauf bezogen werden, daß sich Kadmiumdoppelhaloide gebildet (z. B. K_2CdCl_4 oder $KCdCl_3$ oder K_4CdCl_6 u. dgl., vergl. Abeggs. Handb. d. anorgan. Chemie 1905, 2. Bd., 2. Abt., S. 492) und ihrerseits als Basenfällungsmittel gewirkt haben.

[3]) A. LEIMDÖRFER und A. v. FRISCH, Wiener Med. Wochenschr. 1925, Nr. 35.

L. Vorlesung.

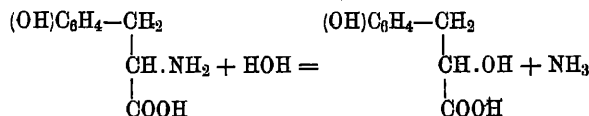
Schicksale zyklischer Komplexe des Eiweißmoleküles im Organismus.

Oxyphenylderivate im Harne, vom Tyrosin stammend.

Es ist leicht verständlich, daß es gerade die widerstandsfähigen und dabei charakteristischen zyklischen Komplexe sind, auf die der Biochemiker leicht zu stoßen vermag, wenn er in das Meer des intermediären Stoffwechsels seine Tiefseenetze versenkt. Wir sind daher über die Schicksale, welche diese Komplexe im Organismus erfahren, wenigstens einigermaßen unterrichtet. Ich beabsichtige heute, Ihnen diese Gruppen der Reihe nach vorzuführen und Ihnen das Wichtigste mitzuteilen, was wir über ihre Veränderungen im Organismus durch die Forschungsarbeit des vergangenen Dezenniums erfahren haben.

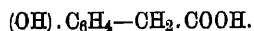
Ich beginne mit der Benzol- und Oxyphenylgruppe, die sich im Eiweißmoleküle in Gestalt des Phenylalanins und Tyrosins vorfindet.

Bekanntlich ist der Organismus im großen und ganzen darauf eingestellt, die Bestandteile des Eiweißmoleküles leicht zu zerstören. Immerhin hatten ältere Untersuchungen ergeben, daß nach lang dauernder Fütterung mit Tyrosin im Harne Derivate desselben auftreten können. So zunächst die durch Desamidierung direkt aus dem Tyrosin entstehende Oxyphenylmilchsäure:

$$\begin{array}{l} (OH)C_6H_4-CH_2 \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad CH.NH_2 \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad COOH \end{array} + HOH = \begin{array}{l} (OH)C_6H_4-CH_2 \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad CH.OH \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad COOH \end{array} + NH_3$$

Ferner die sich durch einen Reduktionsvorgang, bzw. durch oxydativen Abbau aus dieser letzteren abzuleitende Oxyphenylpropionsäure

$$(OH).C_6H_4-CH_2.CH_2.COOH$$

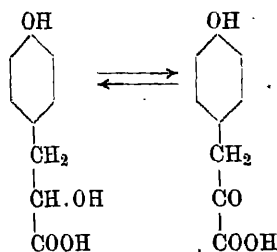
und die Oxyphenylessigsäure

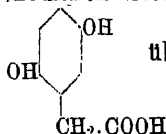
$$(OH).C_6H_4-CH_2.COOH.$$

Nach Einspritzung von Tyrosin in die Blutbahn sind im Lebervenenblute gepaarte Phenole neben Oxyphenylmilchsäure angetroffen worden[1].

Interessanterweise tritt die Oxyphenylmilchsäure, wie schon BAUMANN gefunden hatte, auch im menschlichen Harne auf, wenn der normale Ablauf der Stoffwechselvorgänge durch Phosphorvergiftung gestört wird. Sie geht anscheinend leicht in Oxyphenylbenztraubensäure über; jedoch auch der umgekehrte Vorgang kann unter Umständen erfolgen[2]):

---

[1]) E. ABDERHALDEN und E. L. LONDON, Pflügers Arch. 1926, Bd. 212, S. 735.
[2]) J. KOTAKE (Osaka) und Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 122.

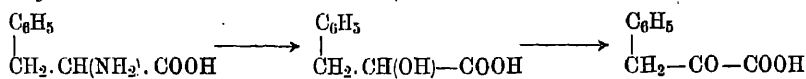
$$\begin{array}{ccc} OH & & OH \\ C_6H_4 & \rightleftarrows & C_6H_4 \\ | & & | \\ CH_2 & & CH_2 \\ | & & | \\ CH.OH & & CO \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Es ist zu vermuten, daß die Oxyphenylbrenztraubensäure im intermediären Stoffwechsel in die gleich zu erörternde Homogentisinsäure

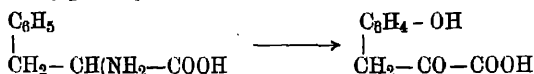
$$\begin{array}{c} (OH)_2C_6H_3 \\ | \\ CH_2.COOH \end{array}$$

übergehen kann.

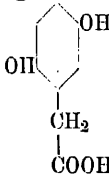
Von der bakteriellen Zersetzung des Tyrosins war schon früher (Vorl. 5, S. 60) die Rede. Dort wo Anlaß zu intensiver Eiweißfäulnis im Darme gegeben ist, kann infolge Tyrosinzerstörung Phenol $C_6H_5.OH$, auch wohl Oxyphenylessigsäure $C_6H_4\begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CH_2.COOH \end{matrix}$, Paraoxybenzoesäure $C_6H_4\begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown COOH \end{matrix}$ und Kresol $C_6H_4\begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$ im Harne auftreten. Doch kommen diese Verbindungen meist nicht frei, sondern im gepaarten Zustande im Harne vor, als Phenolschwefelsäure $C_6H_5.O.SO_2.OH$, auch wohl als Phenolglukuronsäure[1]) und deren Derivate.

Abbau des Phenylalanins im Organismus.

Fragen wir jetzt weiter: Was geschieht mit den Phenylalaninkomplexen des Eiweißmoleküles im Organismus? Die eine Möglichkeit ist die, daß der Abbau zunächst über die Phenylmilchsäure zur Phenylbrenztraubensäure führt[2]):

$$\begin{array}{ccccc} C_6H_5 & & C_6H_5 & & C_6H_5 \\ | & \longrightarrow & | & \longrightarrow & | \\ CH_2.CH(NH_2).COOH & & CH_2.CH(OH)-COOH & & CH_2-CO-COOH \end{array}$$

Embden folgert aber aus Leberdurchblutungsversuchen, daß der Abbau des Phenylalanins auf seinem Hauptwege nicht über die Phenylbrenztraubensäure führe, vielmehr mit einer Oxydation am Kerne beginne und entweder Tyrosin, oder, unter gleichzeitiger oxydativer Desaminierung der Seitenkette, Oxyphenylbrenztraubensäure entstehe:

$$\begin{array}{ccc} C_6H_5 & & C_6H_4-OH \\ | & \longrightarrow & | \\ CH_2-CH(NH_2)-COOH & & CH_2-CO-COOH \end{array}$$

Jedenfalls konnte bei der Durchblutung der Leber mit Phenylalanin reichliche Tyrosinbildung konstatiert werden[3]). Organbrei vermag Phenyl- und Oxyphenylbrenztraubensäure zu den entsprechenden Milchsäuren zu reduzieren[3]).

---

[1]) Ausführliches bei A. Ellinger, Neubauer-Hupperts Analyse des Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 746—797 und 842—849.

[2]) Kotake l. c.

[3]) G. Embden und Baldes, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 55. S. 301. Das Tyrosin wurde als Naphthalinsulfotyrosin identifiziert.

Alkaptonurie.

Das Problem des Tyrosin- und Phenylalaninabbaues im Organismus hat eine wesentliche Vertiefung erfahren, als die Pathologie der Physiologie zu Hilfe kam und die Vorgänge bei einer seltenen Stoffwechselanomalie, der »Alkaptonurie« dem Verständnisse näher brachte.

Bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts war eine merkwürdige Stoffwechselstörung bekannt geworden, welche sich schon dem Auge des Laien dadurch verrät, daß der Harn beim Stehen eine schwarze Färbung annimmt. Da sich diese Farbenwandlung bei Anwesenheit von Alkalien mit besonderer Intensität vollzieht, wurde für sie der Name »Alkaptonurie« geprägt, der sich von den Worten »Alkali« und »ἅπτειν« herleitet und eine begierige Alkaliaufnahme andeutet. Das Wesen der Alkaptonurie blieb gänzlich im Dunkeln, bis Anfangs der 60er Jahre BAUMANN seine Meisterschaft an diesem Probleme erprobte und gemeinsam mit seinem Mitarbeiter WOLKOW die Homogentisinsäure (Benzolring mit OH, OH, CH_2—COOH) oder Hydrochinonessigsäure als Substrat der Alkaptonurie und als Derivat eines zyklischen Eiweißkernes erkannte.

Die Synthese der Homogentisinsäure durch BAUMANN und SIGMUND FRÄNKEL beseitigte jeden Zweifel hinsichtlich ihrer Konstitution[1].

Alkalischer Alkaptonharn nimmt im allgemeinen beim Stehen eine braune oder schwarze Färbung an. Nach C. TH. MÖRNERS[2]) Beobachtungen kann jedoch, wenn Homogentisinsäure oder Alkaptonharn bei Gegenwart von Ammoniak unter Luftzutritt stehen bleibt, ein prachtvoll rotvioletter, schön kristallisierender, in Wasser schwer löslicher Farbstoff, das »Alkaptochrom« auftreten, welcher der Gruppe der Chinonimidfarbstoffe anzugehören scheint und sich von dem Komplexe (Ring mit NH und O) ableiten dürfte.

Der Ursprung der Homogentisinsäure ist durch eine Reihe von Arbeiten aufgeklärt worden, die auf der damals von FRIEDRICH MÜLLER geleiteten Baseler medizinischen Klinik ausgeführt worden sind[3]). Aus denselben geht in zweifelloser Weise hervor, daß die Homogentisinsäure dem Phenylalanin und dem Tyrosin der Eiweißkörper entstammt, während der Tryptophankomplex an ihrer Bildung nicht beteiligt scheint. Die Menge der von einem Alkaptonuriker ausgeschiedenen Homogentisinsäure, welche dank der Fähigkeit derselben, ammoniakalische Silberlösung zu reduzieren, auf titrimetrischem Wege genau ermittelt werden kann, entspricht an-

---

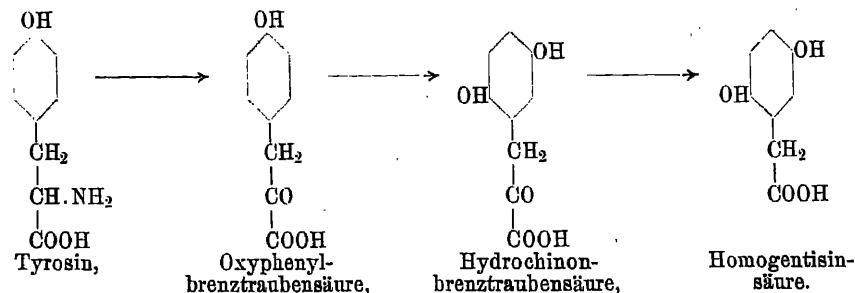
1) **Literatur über Alkaptonurie:** F. N. SCHULZ, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 1, II, S. 179—192. — A. ELLINGER, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, I, S. 665—667. — C. NEUBERG, Ebenda 1909, Bd. 4, II, S. 353—371 und Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 486—489. — W. FALTA, Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 3, S. 173. — FROMHERZ, Ebenda, 1908, Bd. 8, I. — SAMUELY, Zentralbl. f. Stoffwechs. 1906, Bd. 1, S. 167—174. — O. PORGES, Ergebn. d. Physiol. 1910. Bd. 10, S. 35 und 39. — A. GOTTSCHALK, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 876—891.

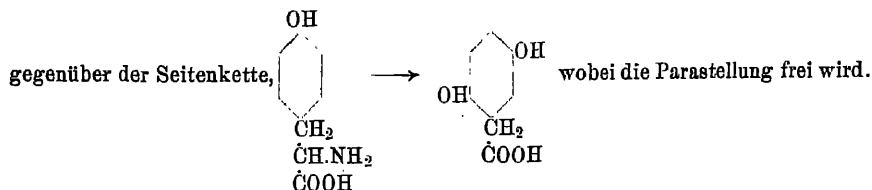
2) C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 329.

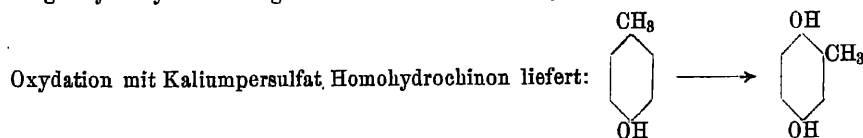
3) L. LANGSTEIN und E. MEYER, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 78, S. 161. — W. FALTA und L. LANGSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 37, S. 513. — O. NEUBAUER und W. FALTA, Ebenda 1904, Bd. 42, S. 81. — W. FALTA, Ebenda 1904, Bd. 81, S. 231.

scheinend der Summe aus Phenylalanin und Tyrosin, wobei es gleichgültig ist, ob diese zyklischen Komplexe dem Nahrungseiweiß oder zerfallenden Gewebsproteiden entstammen und ob sie in freiem Zustande, in Form von Polypeptiden[1]) oder Eiweißkörpern zugeführt werden.

Der Übergang des Tyrosins in Homogentisinsäure dürfte nach NEUBAUER[2]) folgendem Schema entsprechend erfolgen:

OH (Benzolring)	→	OH (Benzolring)	→	OH, OH (Benzolring)	→	OH, OH (Benzolring)
CH_2		CH_2		CH_2		CH_2
$CH.NH_2$		CO		CO		COOH
COOH		COOH		COOH		
Tyrosin,		Oxyphenylbrenztraubensäure,		Hydrochinonbrenztraubensäure,		Homogentisinsäure.

Man hat eine große Zahl von aromatischen Verbindungen an Alkaptonuriker verfüttert und festgestellt, welche von denselben fähig sind, im Organismus Homogentisinsäure zu bilden[3]).

Die größte Schwierigkeit bei der Aufklärung der Homogentisinsäurebildung hat das Problem der »Wanderung der Hydroxyle« bereitet. Daß aus dem Phenylalanin ein Hydrochinonderivat entsteht, daß also ein Benzol zwei Hydroxyle auf oxydativem Wege in sich aufzunehmen vermag, ist leicht verständlich. Der Übergang von Tyrosin in Homogentisinsäure dagegen erfordert eine Verschiebung der Hydroxyle gegenüber der Seitenkette, [OH – Benzolring – CH_2 – $CH.NH_2$ – COOH] → [OH, OH – Benzolring – CH_2 – COOH] wobei die Parastellung frei wird.

Das war allerdings schwer zu erklären und ist eigentlich erst recht verständlich geworden, seitdem man an Beispielen der organischen Chemie gelernt hatte, daß derartige Hydroxylwanderungen tatsächlich vorkommen; so z. B. wenn Parakresol bei Oxydation mit Kaliumpersulfat Homohydrochinon liefert: [CH_3 – Benzolring – OH] → [OH, CH_3 – Benzolring – OH]

Eine noch offene Frage ist die, welche Rolle die Homogentisinsäure im Stoffwechsel des gesunden Menschen spielt, und ob sie als normales intermediäres Abbauprodukt des Phenylalanins und Tyrosins gelten dürfe.

Rolle der Homogentisinsäure im intermediären Stoffwechsel.

Die Annahme ist sicherlich sehr verlockend, daß die Alkaptonurie nichts anderes darstellt, als eine Störung eines normalen Stoffwechsel-

---

[1]) E. ABDERHALDEN, B. BLOCH und P. ROSTOSKI, Zeitsch. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 435.

[2]) NEUBAUER, Habilitationsschr. Leipzig, Verlag von F. C. W. Vogel 1908; Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 95, S. 211. — A. SUWA (Klinik Fr. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 72, S. 113.

[3]) **Literatur:** C. NEUBERG, Oppenheimers Handb. 1. Aufl. 1909, Bd. 4 II, S. 362—370.

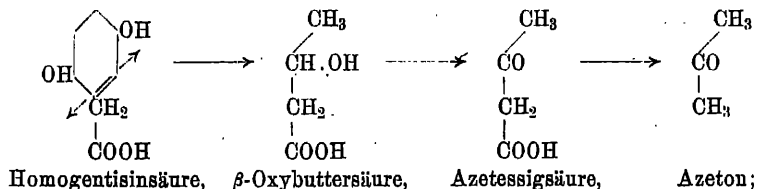
vorganges, der, anstatt ordnungsgemäß bis zum Ende abzulaufen, bei einem intermediären Zwischenprodukte stecken bleibt. Er wäre also denkbar, daß auch der normale Mensch das Phenylalanin und Tyrosin zu Homogentisinsäure abbaut, diese jedoch sodann verbrennt, während dem Alkaptonuriker eben das Vermögen, Homogentisinsäure zu verbrennen, abhanden gekommen ist. Eine Beobachtung ABDERHALDENS, dem es gelungen ist, durch Verfütterung von 50 g Tyrosin an einem Tage bei einem normalen Individuum die Ausscheidung von etwa einem halben Gramm Homogentisinsäure zu erzwingen, spricht zugunsten einer derartigen Auffassung[1]).

Die Homogentisinsäure ist eine ungiftige Verbindung, und diese ihre Ungiftigkeit offenbart sich auch schon in dem Umstande, daß der Organismus, wenn man dieselbe künstlich einführt, zu ihrer Entgiftung weder Schwefelsäure noch Glukuronsäure mobilisiert, um sie als gepaarte Säure unschädlich zu machen, noch Ammoniak herbeizieht, um sie zu neutralisieren. Der normale Organismus vermag sie tatsächlich prompt zu zerstören. Ein Experimentator[2]) schied bei Selbstversuchen nach Einfuhr von 4 g derselben keine Homogentisinsäure aus, und erst nach Zufuhr der doppelten Menge trat kurzdauernde Alkaptonurie ein. Der Alkaptonuriker dagegen vermag Homogentisinsäure nicht zu zerstören.

Der positive Beweis jedoch dafür, daß die Homogentisinsäure ein normales intermediäres Stoffwechselprodukt sei, müßte erst durch den direkten Nachweis derselben in normalen Organen erbracht werden. Und ein solcher ist vorläufig nicht gelungen. Ebensowenig vermochten Angaben über das Vorkommen der Homogentisinsäure in Pflanzenorganen der Kritik standzuhalten[3]).

Interessant ist die Feststellung, daß Substanzen, welche Alkaptonbildner sind, beim Durchblutungsversuche in der überlebenden Leber Azeton bzw. Azetessigsäure bilden, so das Phenylalanin, das Tyrosin, die Oxyphenylbrenztraubensäure und die Homogentisinsäure[4]).

Der Zusammenhang zwischen Homogentisinsäure und Azeton entzieht sich allerdings vorderhand unserem Verständnisse. Eine Erklärungsmöglichkeit (jedoch nichts anderes) veranschaulicht das Schema[5]):

$C_6H_3(OH)_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	→	$CH_3 \cdot CH.OH \cdot CH_2 \cdot COOH$	→	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$	→	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$
Homogentisinsäure,		β-Oxybuttersäure,		Azetessigsäure,		Azeton;

wo also angenommen wird, daß der aromatische Kern in der Nachbarschaft der beiden Hydroxyle auseinanderreißt, derart, daß zwei Kohlenstoffatome desselben an der Seitenkette hängen bleiben. Ob dieser Erklärungsversuch aber das Richtige trifft, mag einstweilen dahingestellt sein.

---

1) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 77, S. 454.

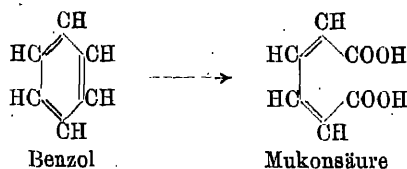
2) H. EMBDEN (Labor. v. Baumann), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1893, Bd. 18, S. 304.

3) Vgl. E. SCHULZE u. CASTORO, Zeitschr f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 387, 396.

4) G. EMBDEN, H. SALOMON und FR. SCHMIDT, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 129. — O. NEUBAUER und W. GROSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 67, S. 219. — E. SCHMITZ (Städt. chem. physiol. Inst. Frankfurt a. M.) Biochem Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 117.

5) Vgl. C. NEUBERG, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 4, S. 370.

Vielleicht wird die wichtige Entdeckung JAFFES, derzufolge das Benzol im Organismus unter Sprengung seines Ringes in Mukonsäure überzugehen vermag,

```
      CH                    CH
  HC⁄   \CH             HC⁄   \COOH
   |    ‖     ------>    |
  HC\   ⁄CH             HC\   ⁄COOH
      CH                    CH
    Benzol               Mukonsäure
```

dazu beitragen, das Dunkel zu lichten, welches diese Regionen einstweilen verhüllt.

Vorderhand ist uns das eigentliche Wesen der Alkaptonurie ein Rätsel, und auch die Feststellung, daß es sich um eine »familiäre Diathese« handelt, die zuweilen mit Polyarthritis in einem Zusammenhange zu stehen scheint und entzündliche Prozesse (in ähnlicher Weise etwa wie der Diabetes) ungünstig beeinflußt, bringt uns hier nicht wesentlich weiter. Sehr beachtenswert ist folgende neue Beobachtung: Normales Serum zerstört Homogentisinsäure bei Brutofentemperatur und unter Einwirkung des Luftsauerstoffes (— dabei handelt es sich anscheinend um keine Fermentwirkung —) unter Bildung eines farblosen, sich auf Alkalizusatz bräunenden Produktes. Dem Alkaptonikerserum aber fehlt dieses Vermögen. Es enthält einen Hemmungskörper, der auch im enteiweißten Serumfiltrate nachweisbar ist[1]).

Ochronose.

Sehr interessant sind die Beziehungen, die sich zwischen der Alkaptonurie und der Ochronose ergeben haben. Die Ochronose ist eine sehr seltene Anomalie, deren Entdeckung wir VIRCHOW verdanken. Der regelmäßige Befund bei derselben besteht in einer dunkeln Färbung der Knorpel durch ein in dieselben eingelagertes melanotisches Pigment. Außer in den Knorpeln können sich auch in den fibrösen und knöchernen Teilen des Skelettes, in den Gefäßwänden, in der Haut, der Sklera, den Nägeln, den Muskeln usw. Pigmentablagerungen vorfinden. Es kann dabei auch der melanotische Farbstoff in der Niere ausgeschieden werden, wobei sich gelegentlich körnige Massen desselben im Lumen der Harnkanälchen finden und zur Elimination eigentümlicher Harnzylinder führen. Zuweilen dunkelt der Harn infolge Auftretens eines Melanogens in demselben beim Stehen nach[2]).

Nun hat man[3]) an der Hand eines in Wien zur Beobachtung gelangten Falles dieser seltenen Anomalie auf den Zusammenhang zwischen Alkaptonurie und Ochronose hingewiesen, und es hat sich nunmehr herausgestellt, daß dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach überhaupt nur dann zur Entwicklung gelangen kann, wenn der Blutkreislauf in abnormaler Weise mit zur Melaninbildung geeigneten Phenolderivaten überschwemmt ist. Es kann dies einerseits nach jahrelanger künstlicher Zufuhr kleinster Phenolmengen der Fall sein, so z. B. nach Behandlung eines chronischen Unterschenkelgeschwüres mit Karbolsäureumschlägen, anderseits

---

[1]) G. KATSCH und GRETE STERN (Med. Klin. Frankfurt a. M.), D. Arch. f. klin. Med. 1926, Bd. 151, S. 329.

[2]) **Literatur über Ochronose:** FROMHERZ, Biochem. Centralbl. 1908, Bd. 8, S. 1. — H. KOLACZEK (Chirurg. Klinik Tübingen, Vorst. v. Bruns), Beitr. z. klin. Chirurg. 1910, Bd. 71, S. 254.

[3]) ALBRECHT und E. ZDAREK, Zeitschr. f. Heilk., Abt. pathol. Anat. 1902, Bd. 23, S. 366 und 379. Vgl. auch: V. PAULSEN (Kopenhagen) Münchener Med. Wochenschr. 1912, Nr. 4.

aber bei der Alkaptonurie[1]. Inwieweit dabei »oxydative Fermente« mitbeteiligt sind, welche (im Sinne der von mir — s. Vorl. 25, S. 345 — entwickelten Vorstellungen über die Bildung melanotischer Pigmente) die Homogentisinsäure zu Melanin oxydieren, mag dahingestellt bleiben. Daß sich das Pigment mit Vorliebe in den Knorpeln ablagert, findet in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß ein in eine Homogentisinsäurelösung eingelegtes Knorpelstück sich schwärzlich färbt und mikroskopisch dasselbe Bild wie bei der natürlichen Ochronose zeigt, während das Bindegewebe unverändert bleibt[2].

Histidin-Derivate im Harne.

Bei Beurteilung der Diazoreaktion (s. die vorige Vorlesung) muß man wohl beachten, daß im Harne außer dem Urochromogen Substanzen auftreten können, welche mit Diazokörpern Farbenreaktionen geben[3]: So nach CLEMENS das Tyrosin $OH.C_6H_4.CH_2.CH(NH_2).COOH$, die p-Oxyphenylpropionsäure $OH.C_6H_4.CH_2.CH_2.COOH$ und die p-Oxyphenylessigsäure $OH.C_6H_4.CH_2.COOH$. Nach KUTSCHER und ENGELAND bleiben aber auch im normalen Harne nach Entfernung der aromatischen Oxysäuren durch Äther noch Körper zurück, welche in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure rote Produkte bilden. Diese Reaktion scheint

den Imidazolkernen

```
N—C
|  |
C  C
 \/
 N
```

eigentümlich zu sein, die im Harne in Form

von Imidazolaminopropionsäure (Histidin)

```
CH—NH\
||     >CH
C——N—/
|
CH2
|
CH.NH2
|
COOH
```

, sowie von

Imidazolaminoessigsäure

```
CH—NH\
||     >CH
C——N—/
|
CH.NH2
|
COOH
```

vorkommen sollen.

Auch die rätselhafte »Urocaninsäure« des Hundeharnes ist ein

Imidazolderivat,

```
CH—NH\
||     >CH
C——N—/
|
CH
||
CH
|
COOH
```

das man durch Ammoniakabspaltung aus

---

[1]) L. PICK, Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 16 bis 19. — A. WAGNER, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 65, S. 119. — O. GROSS und E. ALLARD (Klinik Minkowski), Ebenda, 1907, Bd. 64, S. 359. — V. PAULSEN, Zieglers Beitr. 1910, Bd. 48, S. 437.

[2]) O. GROSS und E. ALLARD, Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 384.

[3]) Nach H. PAULY (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, Bd. 94, S. 284) sind die Verbindungen von Diazobenzolsulfosäure mit Histidin und Tyrosin leicht löslich, daher schwer zu reinigen (vgl. Vorl. 3, S. 25). Es wurde daher statt der Diazobenzolsulfosäure die (aus Atoxyl leicht darstellbare) Diazobenzolarsinsäure verwendet. Das Histidin scheint eine Verbindung mit zwei derartigen [$—N=N.C_6H_4.AsO_3H$] Komplexen einzugehen. Die rotgelben Arsinverbindungen sind in Wasser schwer löslich und leicht zu reinigen.

dem Histidin herleiten kann[1]. Im allgemeinen wird der Histidinkomplex im intermediären Stoffwechsel leicht zerstört. In der Leber wird das Histidin unter Ammoniakbildung gespalten, ohne daß Harnstoff dabei auftritt[2]. Nur wenn unphysiologisch große Histidinmengen an Hunde verfüttert werden (5 bis 12 g täglich), kommt etwas davon im Harne als Urokaninsäure zum Vorscheine[3]. Weder Imidazolpropionsäure noch Imidazolessigsäure geht im Organismus in Urokaninsäure über[4]. Imidazol und Methylimidazol

$$\begin{matrix} CH_3-C-NH \\ \| \qquad \quad \\ CH-N \end{matrix} \!\!\!> CH$$

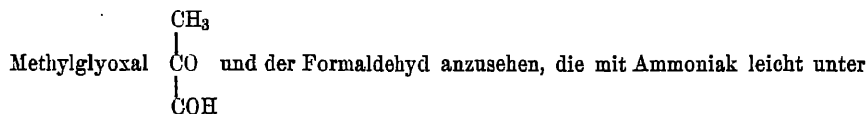
gehen, wenn in den Organismus eingeführt, teilweise in den Harn über[5]. Vom Imidazoläthylamin (Vorl. 5, S. 61) ist behauptet worden, daß es im Harne bei Dementia praecox auftrete[6]. Es bewirkt starken Eiweißzerfall und ist ein bequemes Mittel, um einen solchen in leicht kontrollierbarer Weise im Tierexperimente zu erzeugen[7].

Diazoreaktion des normalen Harnes.

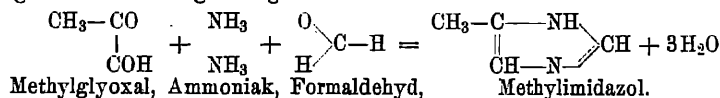
Beim Studium der Diazoreaktion des Harnes müssen wir scharf unterscheiden zwischen der Diazoreaktion pathologischer Harne nach Ehrlich, wie wir sie in der vorigen Vorlesung geschildert haben, einerseits und der Diazoreaktion normaler Harne[8] andererseits; dabei handelt es sich um eine Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure und Natriumkarbonat. Das Chromogen, dem die letztere Reaktion eigentümlich ist, gehört der Oxyproteinsäurefrektion an (vgl. die vorige Vorlesung); es ist anscheinend dem Histidin nahe verwandt. Die Schätzung der relativen Menge dieses Chromogen ist auf kolorimetrischem Wege möglich[9]. Die Ausscheidung des »Diazochromogens« erwies sich von der Menge der im Nahrungseiweiß enthaltenen Histidinkomplexe sowie auch vom Karnosin(-Histidylalanin)-Gehalte der Fleischnahrung (s. o. Vorl. 17, S. 220) weitgehend unabhängig. Der Umstand jedoch, daß Einschmelzung des Körperprotoplasmas (sei es infolge Unterernährung, sei es infolge kachektischer Krankheitszustände) die Tendenz besitzt, die Ausscheidung des Chromogens zu erhöhen, weist ganz klar und eindeutig auf seinen endogenen Ursprung hin[10].

Entstehung des Imidazolkernes.

Weite Perspektiven eröffnet eine Beobachtung von Knoop und Windaus, welche die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen der Entstehung des Imidazolkernes und dem Abbau der Kohlehydrate erschließt. Läßt man unter gewissen Versuchsbedingungen Ammoniak im Sonnenlichte auf Traubenzucker einwirken, so erhält man große Mengen von Methylimidazol. Als Zwischenprodukte sind das Methylglyoxal

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COH \end{matrix}$$

und der Formaldehyd anzusehen, die mit Ammoniak leicht unter Bildung des Imidazolringes reagieren:

$$\underset{\text{Methylglyoxal,}}{\begin{matrix} CH_3-CO \\ | \\ COH \end{matrix}} + \underset{\text{Ammoniak,}}{\begin{matrix} NH_3 \\ \\ NH_3 \end{matrix}} + \underset{\text{Formaldehyd,}}{\begin{matrix} O \\ \\ H \end{matrix} \!\!> C-H} = \underset{\text{Methylimidazol.}}{\begin{matrix} CH_3-C-NH \\ \| \qquad \quad \\ CH-N \end{matrix} \!\!\!> CH} + 3H_2O$$

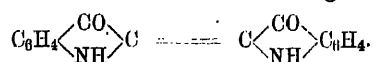
---

[1] A. Hunter (Cornell Univ.), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 537.
[2] S. Edelbacher (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 157, S. 106.
[3] J. Kotake und Mitarbeiter (Osaka), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 122, S. 230.
[4] M. Konishi, Ebenda 1925, Bd. 143.
[5] L. Leiter (Chicago), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 125.
[6] V. M. Buscaino (Florenz), Rivista di Pathol. nerv. 1922, Vol. 27.
[7] Alma Hiller (Rockefeller Inst.), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 847.
[8] Nach Penzoldt und Pauly.
[9] Nach Weiss und Ssobolew (s. o. Vorl. 3, S. 30).
[10] O. Fürth, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 96, S. 269. — M. Masslow (Abt. f. physiol. Chemie, Wien), Ebenda 1915, Bd. 70, S. 306.

Ob analoge Vorgänge etwa beim Aufbau des Histidinkomplexes im Eiweißmoleküle wirklich mitspielen, vermag nun freilich heute niemand zu sagen. Immerhin sind derartige Beobachtungen geeignet, die Aufmerksamkeit der Forscher nach einer bestimmten Richtung hinzulenken und den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zu bilden[1].

Harnindikan.

Die Frage, was aus dem Tryptophankomplexe im Organismus wird, leitet uns zum Probleme des Harnindikans hinüber[2]. Die Literatur über diesen Gegenstand ist zwar sehr umfangreich; dank den erfolgreichen Bemühungen von JAFFE, ELLINGER und ihren Mitarbeitern hat sich das Problem aber soweit geklärt, daß das Wesentliche darüber eigentlich mit wenigen Worten gesagt ist.

Durch bakterielle Zersetzung des Tryptophankomplexes der Eiweißkörper wird das Alanin von der Indolgruppe abgetrennt, und diese letztere tritt im Harne, gepaart mit Schwefelsäure oder auch mit Glukuronsäure, als Indoxyl $C_6H_4\langle{}^{CH}_{NH}\rangle C(OH)$ auf. Läßt man auf den indoxylhaltigen Harn Oxydationsmittel einwirken, so vereinigen sich zwei derartige Indoxylkomplexe und liefern den schönen blauen Indigofarbstoff:

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{NH}\rangle C = C\langle{}^{CO}_{NH}\rangle C_6H_4.$$

Der Übergang von Tryptophan in Indoxyl erfolgt allem Anscheine nach nur unter der Mitwirkung bakterieller Zersetzungsvorgänge[3]; und zwar vor allem im Darme, aber auch in Ausnahmsfällen bei pathologischen Fäulnisvorgängen an anderen Orten; z. B. bei Lungengangrän und putriden Erkrankungen der Harnorgane u. dgl. Wird das Tryptophan Tieren subkutan oder per os beigebracht, so bleibt der Übergang in Indoxyl meist aus. Jede Stauung des Dünndarminhaltes, in weit geringerem Maße eine solche des Dickdarminhaltes, steigert die Indoxylausscheidung. Eine solche Stauung kann in eleganter Weise durch »Darmgegenschaltung« künstlich erzeugt werden, indem eine Darmschlinge aus ihrer Kontinuität getrennt, umgedreht und wieder so eingefügt wird, daß ihre Peristaltik nunmehr den normalen Darmbewegungen entgegenarbeitet[4].

Keine der Angaben über vermehrte Indoxylbildung, die angeblich unabhängig von der Eiweißfäulnis, infolge Störungen intermediärer Stoffwechselvorgänge beim Hunger, nach Zuckerstich, bei Vergiftung mit Oxalsäure, Phloridzin u. dgl. vorkommen soll, vermochte der Kritik durchaus standzuhalten[5]. Eher wäre vielleicht an eine Abhängigkeit der Indikanausscheidung von der Leberfunktion zu denken[6].

---

1) KNOOP und WINDAUS, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 6, S. 392. — SJOLLEMA und KAM, Rec. trav. chim. Pays Bas 1916, Vol. 36.

2) **Ältere Literatur über Harnindikan:** A. ELLINGER, Handb d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 610—615. — F. SAMUELY, Ebenda, 1909, Bd. 1, S. 771—778. — H. SCHOLZ, Inaug.-Diss. Königsberg 1903. — M. JAFFE, Deutsche Klinik 1907, Bd. 11, S. 199.

3) Wird Tryptophan Kaninchen in kleineren Mengen per os oder subkutan beigebracht, so geht es im allgemeinen nicht als Indikan in den Harn über; wohl aber, wenn es direkt ins Coecum eingespritzt (ELLINGER) oder aber in großen Mengen (1—2 g) per os beigebracht wird (Asayame bei Sassaki, Acta Scholae Med. Kioto 1916, Vol. 1, p. 115).

4) A. ELLINGER und M. GENTZEN, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 171. — A. ELLINGER und W. PRUTZ, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903, Bd. 38, S. 399.

5) A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903, Bd. 39, S. 44.

6) W. v. MORACZEWSKI (Lemberg), Arch. f. Verdauungskrankh. 1911, Bd. 17, S. 23.

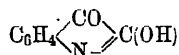
Es ist leicht verständlich, daß Erkrankungen des Dünndarmes der verschiedensten Art, wie z. B. Gastroenteritis, Typhus, Darmtuberkulose, Cholera usw., geeignet sind, die Eiweißfäulnis im Darme und damit auch die Indoxylausscheidung zu vermehren. Am stärksten ist die »Indikanurie« bei Fleischkost. Reichliche Zufuhr von Kohlehydraten kann herabsetzend wirken, da die saure Gärung derselben der Fäulnis entgegenzuwirken vermag[1]). Auch sind keineswegs alle Eiweißkörper in Bezug auf die Erzeugung der Indikanurie gleichwertig; diejenigen vielmehr, bei denen eine äußerst schwache Reaktion von ADAMKIEWICZ ein Fehlen des Tryptophankomplexes anzeigt, sind nicht befähigt, Indoxyl zu bilden[2]).

Die Relation zwischen Harnindikan und Darmindol scheint keine ganz einfache zu sein[3]). Man muß nicht etwa glauben, daß das ganze in einem Eiweißkörper in Form von Tryptophan enthaltene Indol als Harnindikan zum Vorscheine kommt. Auch wenn Indol einem Kaninchen subkutan beigebracht wird, erscheint kaum ein Drittel davon als indigobildende Substanz im Harne; vielleicht wird es teilweise in den Darmkanal ausgeschieden[4]). Leichter scheint sich die Indoxylbildung zu vollziehen, wenn das Indol direkt in eine Mesenterialvene injiziert wird. Bei der Umwandlung des Indols in Indoxyl scheint die Leber beteiligt zu sein; zum mindesten bleibt sie bei entleberten Fröschen aus[5]).

Indikanbestimmung.

Eine exakte Behandlung aller derartiger Fragen setzt natürlich die Möglichkeit voraus, sowohl das Harnindikan als auch das Kotindol nicht nur mit Sicherheit nachweisen, sondern auch quantitativ bestimmen zu können[6]).

Die größte Schwierigkeit bei ersterem Probleme besteht in der Möglichkeit, die Oxydation zu weit zu treiben, so daß ein Teil des Indoxyls in Isatin

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{N}\rangle C(OH)$$

übergeht, welches nun seinerseits sich mit dem Reste des Indoxyls zu »Indigorot« verbinden kann[7]). Man hat den ursprünglich von JAFFE für die Indikanprobe empfohlenen Chlorkalk durch andere Oxydationsmittel ersetzt. OBERMAYER empfiehlt eisenchloridhaltige Salzsäure, GÜRBER eine Osmiumsäurelösung[8]); SALKOWSKI[9]) empfiehlt kupfersulfathaltige konzentrierte Salzsäure und hebt hervor, daß ein Überschuß davon weniger schädlich sei, als ein solcher von OBERMAYERS Reagens. NICOLAS[10]) versetzt den Harn mit Salzsäure und Furfurol und

---

[1]) Der Indikangehalt des normalen menschlichen Harnes wird auf etwa 0,004 bis 0,020 geschätzt. Zuweilen erfolgt die Indigobildung schon innerhalb der Harnwege (Indigurie). So wurde z. B. bei einem Kinde mit Darmtuberkulose bei einer enormen Indikanausscheidung von 0,260 g im Tage Indigurie beobachtet.

Die Natur des Harnindikans ist nicht über jeden Zweifel erhaben. So hält STANFORD die Meinung, es handle sich um Kaliumindoxylsulfat insofern für unwahrscheinlich, als das Harnindikan, nicht aber ersteres, eine höchst labile Substanz ist.

[2]) F. P. UNDERHILL, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Bd. 12, S. 176.

[3]) MORACZEWSKI, Arch. f. Verdauungskrankh. 1908, Bd. 14, S. 375. — Vgl. M. KAUFFMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 168.

[4]) F. GROSSER (Chem. Labor. Pathol. Inst. Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 320. — F. BLUMENTHAL und E. JACOBY, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29, S. 472.

[5]) CH. GAUTIER und CH. HERVIEUX, Journ. de Physiol. 1907, Vol. 9, p. 593.

[6]) Näheres: SPÄTH, Unters. d. Harnes, 1924, S. 369—380.

[7]) A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 20, vgl. daselbst die ältere Literatur und die Kontroverse mit Bouma sowie mit Maillard.

[8]) GÜRBER, Münchener Med. Wochenschr. 1905, S. 1578.

[9]) IMABUCHI (Chem. Abteil. Pathol. Inst. Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 60, S. 502. — SALKOWSKI, Ebenda 1908, Bd. 57, S. 519.

[10]) E. NICOLAS, Cpt. rend. Soc. de Biol. 1906, Vol. 60, p. 183.

extrahiert das fluoreszierende Kondensationsprodukt, welches Indoxyl mit diesem letzteren liefert, mit Schwefelkohlenstoff usw.

Zur quantitativen Indikanbestimmung im Harne empfiehlt sich eine der Modifikationen, die für das Wangsche Verfahren angegeben worden sind. Das Harnindikan wird durch eisenchlorid- oder kupfersulfathaltige Salzsäure in Indigo übergeführt, dieses mit Chloroform ausgeschüttelt und durch Titration mit Permanganat (wobei Entfärbung erfolgt) bestimmt[1]). Bei dem Verfahren von BOUMA wird im Harne vorhandenes Indoxyl durch Isatin-Salzsäure in Indigorot umgewandelt.

Die quantitative Bestimmung des Indols in dem aus dem Darminhalte gewonnenen Destillate kann nach HERTER und FOSTER[2]) derart erfolgen, daß man dasselbe mit naphthochinonsulfosaurem Natron und Alkali versetzt; es entsteht ein blaues Kondensationsprodukt, das mit Chloroform ausgeschüttelt und kolorimetrisch bestimmt werden kann und das sich auch zur Trennung des Indols vom Skatol eignet.

MORACZEWSKI[3]) wiederum führt das Indol im Harndestillate in Nitrosoindol über und vergleicht die Färbung auf kolorimetrischem Wege mit einer Nitrosoindollösung von bekanntem Gehalte.

Zum Nachweise und zur quantitativen Schätzung des Indols können auch die schönen Farbenreaktionen dienen, welche zahlreiche aromatische Aldehyde (z. B. Protokatechualdehyd, Nitrobenzaldehyd, Dimethylamidobenzaldehyd, Zimtaldehyd, Vanillin, Safrol ebenso wie der Formaldehyd) mit demselben geben[4]).

Skatolrot, Urorosein und Indolessigsäure.

Ich darf diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne das Thema der Harnfarbstoffe unbekannter Konstitution von der Kategorie des Skatolrots und des Uroroseins wenigstens gestreift zu haben. Es ist stets eine mißliche Sache, wenn man über unklare Dinge eine klare Auskunft geben soll. Ich will mich daher damit begnügen, einige Punkte, die mir wesentlich scheinen, so gut ich sie verstanden habe, zu betonen.

Wesentlich scheint mir zunächst folgende Feststellung JAFFES[5]): Wird das Destillat aus einem oder mehreren Litern Menschenharns mit Äther ausgeschüttelt, so findet sich im Rückstande des Ätherextraktes Indol. Dieses kann nicht aus dem Indoxyl des Harnes und auch nicht aus der Indolessigsäure (s. u.) stammen. Dagegen enthält der Harn ein Chromogen, das allem Anscheine nach, ebenso wie das daraus entstehende sogenannte »Skatolrot«, bei der Destillation mit Wasser oder verdünntem Alkali Indol abspaltet.

Das Skatolrot ist insbesondere von PORCHER und HERVIEUX sowie von STAAL studiert worden[6]). Das Skatol $C_6H_4\langle{}^{C.CH_3}_{NH}\rangle CH$ scheint im Darme durch anders geartete Fäulnisvorgänge zu entstehen, als das Indol. So ist z. B. der Bacillus coli communis befähigt, Indol zu bilden, während Skatol gar nicht oder nur in Spuren entsteht. Man ist daher von der Meinung, das Skatol sei eine Vorstufe des Indols, zurückgekommen und die Annahme, daß das Skatol nach seiner Resorption durch Verlust seiner Methylgruppe in Indol übergeht und als Indikan im Harne erscheint, hat sich als irrig erwiesen. Tatsächlich bewirkt subkutan oder per os

1) A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 38, S. 178. — IMABUCHI, l. c.

2) C. A. HERTER und M. L. FOSTER, Journ. of biol. Chem. 1906, Vol. 1, p. 257; Vol. 2, p. 267.

3) MORACZEWSKI, Arch. f. Verdauungskrankh. 1908, Bd. 14, S. 377.

4) Vgl K. KONTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 185. — BLUMENTHAL, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 19, S. 521. — H. SEIDELIN, Journ. of Hyg. 1911, Vol. 11, p. 118. — F. LIEBEN und POPPER, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 173, S. 455.

5) M. JAFFE, Arch. f. exper. Pathol. (Schmiedeberg-Festschrift) 1908, Bd. 56, S. 219.

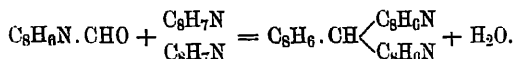
6) **Literatur:** A. ELLINGER, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 1, S. 617.

beigebrachtes Skatol das Auftreten von »Skatolrot« im Harne. Es ist dies ein Farbstoff, dessen Chromogen in geringen Mengen auch im normalen Harne vorkommt. Wird solcher Harn mit konzentrierter Salzsäure und einem Oxydationsmittel versetzt, so entsteht ein roter Farbstoff, der von etwa gleichzeitig auftretendem Indigo durch seine Unlöslichkeit in Chloroform leicht getrennt und unterschieden werden kann. Dieser Farbstoff, der sich in roten Flocken aus dem Harne abscheiden kann, dürfte auch mit dem Urorosein von NENCKI und SIEBER und möglicherweise auch mit dem sogenannten Uroerythrin identisch sein[1]). Die in den meisten Lehrbüchern mit großer Ausführlichkeit auseinandergesetzte Meinung, daß das Skatolrot von einer Skatoxylschwefelsäure oder Skatoxylglykuronsäure herrühre, ruht auf einer sehr unsicheren Basis.

Sehr interessant ist nun die Feststellung[2]), daß das Urorosein und wahrscheinlich auch das Skatolrot in die Klasse der neuentdeckten Triindylmethanfarbstoffe gehört. Wird z. B. Indolaldehyd mit mäßig konzentrierter Mineralsäure erhitzt, so färbt sich die Lösung bald intensiv rot, und nach mehrere Minuten langem Kochen scheidet sich beim Erkalten der Lösung ein in schönen gewundenen Nadeln kristallisierender roter Farbstoff ab, dessen Leukoverbindung als Triindylmethan

$$HC \begin{cases} C_8H_6N \\ C_8H_6N \\ C_8H_6N \end{cases}$$

erkannt worden ist. Es wäre denkbar, anzunehmen, daß diese Leukoverbindung entsteht, indem Indolaldehyd mit zwei Molekülen Indol zusammentritt:

$$C_8H_6N.CHO + \frac{C_8H_7N}{C_8H_7N} = C_8H_6.CH \begin{cases} C_8H_6N \\ C_8H_6N \end{cases} + H_2O.$$

Das Triindylmethan ist ganz analog zusammengesetzt wie etwa das Leukanilin

$$H.C \begin{cases} C_6H_4.NH_2 \\ C_6H_4.NH_2 \\ C_6H_4.NH_2 \end{cases}$$

. Durch diese Entdeckung haben nunmehr auch die Triphenylmethanderivate, welche bekanntlich in der Farbstoffindustrie und der Färbetechnik eine ungeheuere Rolle spielen, für die physiologische Chemie aber bisher bedeutungslos waren, auch in dieser das Bürgerrecht erworben.

Ein weiterer wichtiger Fortschritt, über den ich zu berichten habe, ist der von HERTER[3]) geführte Nachweis des Auftretens von Indolessigsäure im Harne. Es ist das dieselbe Säure, welche E. SALKOWSKI schon vor Jahren bei der Eiweißfäulnis aufgefunden und irrtümlicherweise als Skatolkarbonsäure bezeichnet hatte. HERTER untersuchte nun den Harn eines an Darmstörungen leidenden Kindes, der eine auffallend schöne Uroroseinreaktion[4]) aufwies: d. h. eine Rotfärbung beim Erwärmen mit Mineralsäure. Es stellte sich nun heraus, daß die Uroroseinreaktion nichts anderes ist, als eine Reaktion der Indolessigsäure, welche sich bei gleichzeitiger Gegenwart von Nitriten und von Mineralsäure abspielt. Das Auftreten von Nitriten im Harne ist aber eine bekannte Erscheinung, die auf einem durch Bakterienwirkung hervorgerufenen Reduktionsvorgange beruht. Es dürfte sich auch vermutlich in diesem Falle um einen Kondensationsvorgang unter Bildung eines Triindylmethanderivates handeln.

---

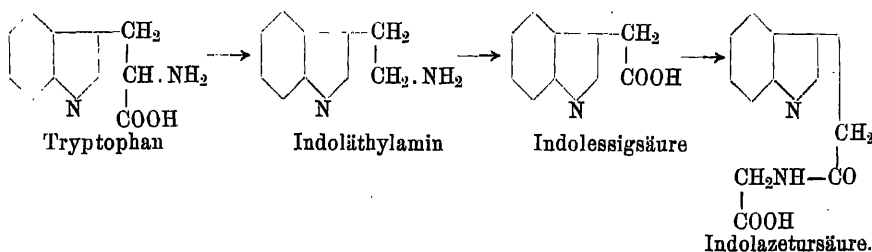
[1]) CH. PORCHER et CH. HERVIEUX, Journ. de Physiol. 1905, Vol. 7, p. 787 und 812. — P. STAAL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 46, S. 236.

[2]) A. ELLINGER und C. FLAMMAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 276; 1911, Bd. 71, S. 7.

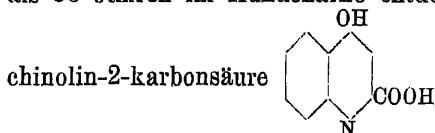
[3]) C. A. HERTER, Journ. of. biol. Chem. 1908, Vol. 4, p. 239 und 253.

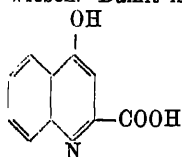
[4]) **Literatur über Urorosein:** SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 742. — V. ARNOLD, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1911, Bd. 71, S. 1.

Vielleicht ist das Chromogen des Uroroseins eine Indolazetursäure, d. i. ein Paarungsprodukt zwischen Indolessigsäure und Hippursäure, das dem Tryptophan entstammt[1]):

Tryptophan → Indoläthylamin → Indolessigsäure → Indolazetursäure.

So können wir denn mit Befriedigung die Tatsache feststellen, daß auch in diesen noch vor kurzem in hoffnungsloses Dunkel gehüllten Winkel der physiologischen Chemie einige Lichtstrahlen gedrungen sind.

Kynurensäurebildung.

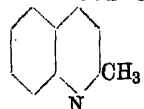
In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Tryptophanprobleme steht die Frage der Kynurensäurebildung. Die von LIEBIG schon vor mehr als 50 Jahren im Hundeharne entdeckte Kynurensäure[2]) ist eine 4-Oxychinolin-2-karbonsäure

Die definitive Feststellung der Konstitution der Kynurensäure verdanken wir dem ausgezeichneten Wiener Chemiker und Alkaloidforscher ERNST SPÄTH[3]).

»Zunächst konnte«, so sagt SPÄTH, »durch Darstellung des Methylesters der Kynurensäure, welche als Chlorhydrat in Methylalkohol schwer löslich ist, eine rasche Reinigung der durch eiweißartige Verbindungen stark verunreinigten Säure erzielt werden, ein Verfahren, welches sich auch zur sicheren Erkennung kleiner Mengen roher Kynurensäure gut eignen wird. Dann überführte ich die aus dem Ester erhaltene Kynurensäure durch Phosphorpentachlorid in eine 4-Chlorchinolinkarbonsäure und ersetzte in dieser Verbindung das Chlor katalytisch durch Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Bariumsulfat. Die so gewonnene Säure wurde durch Umwandlung in den Methylester und in das Amid scharf als Chinolin-2-karbonsäure gekennzeichnet. Zur Prüfung dieses analytischen Resultates stellte ich die 4-Oxychinolin-2-karbonsäure nach CAMPS synthetisch dar, überführte sie in den Methylester, in den Methyläthermethylester und den Benzoylmethylester, Verbindungen, die mit den entsprechenden Abkömmlingen der natürlichen Kynurensäure sich identisch erwiesen. Damit ist festgestellt, daß die Kynurensäure als 4-Oxychinolin-2-karbonsäure aufzufassen ist. Übereinstimmend mit den vorliegenden Resultaten ist das Ergebnis von A. HOMER.«

Wir sind gewohnt, dem Chinolinkomplexe unter den Stoffwechselprodukten der Pflanze sehr häufig zu begegnen; gehört doch die Mehr-

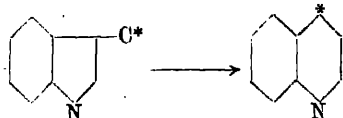
[1]) EWINS and LAIDLOW, Biochem. Journ. 1913, Vol. 7, p. 18.

[2]) **Literatur über Kynurensäure**: A. ELLINGER, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, I, S. 618. — F. SAMUELY, Ebenda 1909, Bd. 1, S. 780.

[3]) E. SPÄTH, Sitzungsber. d. Wiener Akad. IIb 1921, Bd. 130, S. 94.

zahl der Pflanzenalkaloide zu den Pyridin- oder Chinolinderivaten. Dagegen ist ein Chinolinring unter den Produkten des Tierkörpers ein ganz ungewohnter Anblick. Mir ist eigentlich nur noch ein Beispiel eines solchen erinnerlich: das Methylchinolin [Strukturformel: Chinolinring mit CH_3 am N-Ring, N], das von ALDRICH und JONES[1]) in der Analdrüse des amerikanischen Stinktieres entdeckt worden ist.

Die Kynurensäure ist bisher nur im Harne des Hundes und eines nahen Verwandten desselben, des amerikanischen Wüstenwolfes, des Coyote, gefunden worden[2]). Es handelt sich zweifellos um ein Produkt des Eiweißzerfalles, das sich, wie wir aus den Arbeiten von L. B. MENDEL und JACKSON, GLÄSSNER und LANGSTEIN, sowie insbesondere aus den Untersuchungen ELLINGERS[3]) gelernt haben, vom Tryptophan herleitet. Reichliche Eiweißnahrung und Vergiftungen, welche den Eiweißzerfall steigern, vermehren die Kynurensäureausscheidung. Dieselbe ist, zum Unterschiede vom Harnindikan, unabhängig von der Eiweißfäulnis im Darme; dagegen scheint die Kynurensäurebildung mit der Ausschälung des Tryptophankomplexes aus dem Eiweißkomplexe durch die Wirksamkeit des tryptischen Fermentes zusammenzuhängen; zum mindesten nimmt die Ausscheidung der Kynurensäure nach Pankreasexstirpation ab. Der Zusammenhang zwischen Tryptophan und Kynurensäure ist von ELLINGER durch Fütterungsversuche direkt erwiesen worden. Interessanterweise scheiden auch Kaninchen, in deren Harne unter normalen Verhältnissen keine Kynurensäure vorkommt, solche nach Verfütterung von Tryptophan aus. Dagegen ist es nicht gelungen, die Ausscheidung der Säure bei Menschen oder Katzen[4]) künstlich hervorzurufen. Über den Ort der Kynurensäurebildung ist nur so viel bekannt, daß dieselbe keinesfalls auf die Leber beschränkt ist; denn auch bei Hunden mit Eckscher Fistel vollzieht sie sich ungestört[5]).

Die Art, wie das Tryptophan im Tierkörper in Kynurensäure übergeht, ist noch nicht aufgeklärt. Man wird sich, wie ELLINGER[6]) meinte, vielleicht vorstellen müssen, daß der Fünferring des Indols sich öffnet und das benachbarte Kohlenstoffatom der Seitenkette hineinschlüpft:

[Strukturformeln: Indolring mit C* an der Seitenkette, N ⟶ Chinolinring mit *, N]

Die Erkenntnis dieser Verhältnisse macht die Annahme eines Pyridinkernes im Eiweißmoleküle, die namentlich aus dem Auftreten von Pyridin bei der Reduktion der durch Säurewirkung aus Eiweiß erhältlichen »Melanoidine« erschlossen worden ist, ganz überflüssig und zeigt auch

---

1) J. B. ALDRICH und W. JONES, Journ. of exper. Med. 1897, Vol. 2, p. 439.
2) R. E. SWAIN, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vorl. 13, p. 30.
3) A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 43 S. 323 und Ber. d. d. chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 1801; 1906, Bd. 39, S. 2515.
4) J. W. BRYSCH, Diss. Bern 1907, zit. Jahresber. f. Tierchem. Bd. 37, S. 350.
5) E. ABDERHALDEN, E. S. LONDON und L. PINCUSSOHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 139.
6) A. ELLINGER, Ber. d. d. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 2517.

vielleicht gleichzeitig den Weg an, wie der genetische Zusammenhang zwischen den in der Pflanze vorkommenden Pyridin- und Chinolinringen der Alkaloide mit den zyklischen Zerfallsprodukten der Proteine verstanden werden könnte.

Die Bestimmung der Kynurensäure nach CAPALDI basiert darauf, daß sie aus dem nach Fällung mit Ammoniak und Chlorbaryum erhaltenen und eingeengten Harnfiltrat durch Salzsäure zur Abscheidung gebracht wird[1]).

Zyklische Komplexe im Blute.

Schließlich noch eine kurze Bemerkung über die Anhäufung zyklischer Komplexe im Blute, wie sie sich namentlich im Verlaufe der Urämie vollziehen kann. Daß z. B. Indolkomplexe sich bei Störungen der Nierenfunktion im Blute tatsächlich stauen und den »Reststickstoff« vermehren könne, habe ich schon bei früherer Gelegenheit erwähnt. In jüngster Zeit hat vor allem ERWIN BECHER[2]) zahlreiche Mitteilungen über diesen Gegenstand veröffentlicht. Insbesondere bei Niereninsuffizienz und Urämie, jedoch auch bei Leber- und Herzstörungen, perniziösen Anämien und Infektionskrankheiten konnten zwei Gruppen aromatischer Substanzen im Blute nachgewiesen werden: Einerseits eine in Äther unlösliche Gruppe aromatischer Aminosäuren und höherer Eiweißspaltungsprodukte; andererseits aber eine nach Hydrolyse ätherlösliche stickstofffreie Fraktion, welche Phenol und Diphenole, Kresole und aromatische Oxysäuren umfaßt und die durch die Millonsche Reaktion ihre Gegenwart verrät. Naturgemäß geben derartige Substanzen auch eine Diazoreaktion. Wie wir schon früher gehört haben, sind bei dieser letzteren die Oxyproteinsäuren sicherlich wesentlich beteiligt. Unter Umständen soll die Diazoreaktion urämischer Sera aber auf Tyramin und Histamin zu beziehen sein (basische Substanzen, löslich in Wasser, unlöslich in Äther, durch Amylalkohol nur aus alkalischen Lösungen extrahierbar[3]). Freies Tryptophan soll im Blute von Kühen in Mengen von 1—1½ Milligramm in 100 ccm vorkommen[4]). — Das Vorkommen des Chromogens des Uroroseins (Indolessigsäure?) im Blute azotämischer Nierenkranker scheint eine ungünstige Prognose zu geben[5]).

---

[1]) Ausf. über Eigenschaften, Nachweis und Bestimmung der Kynurensäure: ELLINGER in Neubauer-Hupperts Handb. 1913, 11. Aufl., S. 877.

[2]) E. BECHER und Mitarbeiter (Med. Klin. Halle), Münchener med. Wochenschr. 1924, S. 1677 und Zentralbl. f. innere Med. 1925, Bd. 46, S. 369. — Arch. f. klin. Med. 1925, Bd. 148, S. 10.

[3]) ANDREWES, Lancet 1925, p. 590. — HEWITT, Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 171.

[4]) CARY, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67, Proc. Soc. Biol. Chemists.

[5]) M. ROSENBERG (Klinik v. Umber), Deutsch. med. Wochenschr. 1919.

LI. Vorlesung.

Ausscheidung von Blut- und Gallenfarbstoff. Porphyrinen und Urobilin.

Hämoglobin.

Die Ausscheidung des Blutfarbstoffes und seiner näheren und ferneren Verwandten mit dem Harne ist ein in pathologischer Hinsicht sehr bedeutsames Ereignis und erfordert eine gesonderte Besprechung. Wir wollen mit dem Hämoglobin selbst beginnen.

Nachweis des Hämoglobins im Harne.

Was zunächst den Nachweis des Hämoglobins im Harne betrifft, wird man sich selbstverständlicherweise niemals auf die Farbe als solche verlassen dürfen. Der Harn kann unter Umständen »blutrot« gefärbt sein, ohne eine Spur von Hämoglobin zu enthalten. Bessere Anhaltspunkte liefert die spektroskopische Untersuchung, vorausgesetzt daß es gelingt, die beiden charakteristischen Streifen des Oxyhämoglobins zur Anschauung zu bringen. Gute Dienste leistet oft die alte Hellersche Probe dem Praktiker. Der Harn wird mit Natronlauge gekocht und absitzen gelassen. Der ausfallende Phosphatniederschlag erscheint im normalen Harne weiß oder gelb, im Blutharne aber rot. Großer Beliebtheit erfreut sich die Guajakprobe, leider vielfach noch in ihrer altehrwürdigen Form. Wird Guajaktinktur mit etwas altem verharzten Terpentinöl geschüttelt, so überträgt anwesender Blutfarbstoff katalytisch den in Form von Peroxyden in ersterem enthaltenen Sauerstoff auf die Guajakonsäure unter Bildung eines blauen Farbstoffes. Ob die Probe wirklich gelingt oder nicht, wird davon abhängen, ob das alte Terpentinöl wirklich ausreichend verharzt und mit Peroxyden beladen ist. Ich erinnere mich noch genau, daß auf einer Klinik, wo ich in jungen Jahren gedient habe, eine Flasche mit verläßlichem Terpentinöl in so hohem Ansehen stand, daß sie als eine Art Kultobjekt betrachtet wurde, mit der mystischen Idee verknüpft, es würde schwerlich jemals gelingen, diese köstliche Flüssigkeit wieder zu ersetzen, wenn sie erst einmal verbraucht wäre — derart, daß es als eine Art von Sakrilegium galt, wenn jemand anderer als die Herren Assistenten höchstselbst sie anzurühren wagte. Heute wissen wir, daß man den ganzen »Zauber« zweckmäßiger und billiger Weise durch eine Wasserstoffsuperoxydlösung ersetzen kann. Nur wollen sie freundlichst beherzigen, daß das Wasserstoffsuperoxyd ein höchst zersetzliches Reagens ist ($H_2O_2 = H_2O + O$) und daß es keineswegs genügt, wenn auf der Etikette geschrieben steht, es sei H_2O_2 in der Flasche enthalten; es muß vielmehr wirklich welches darin vorhanden sein. Sonst mißlingt sehr begreiflicherweise die Reaktion, wenn man sie, anstatt mit H_2O_2 mit H_2O anstellt. Ich pflege, weil nur die ganz konzentrierten 30%igen reinen H_2O_2-Lösungen wirklich stabil sind, stets eine solche vorrätig zu halten und eine kleine Menge davon unmittelbar vor der Reaktion zehnfach mit Wasser zu verdünnen. — Man hat die Guajaktinktur durch allerhand andere Reagentien ersetzt, die ebenfalls leicht oxydierbar sind und schöne Farbenreaktionen in Kombination mit Wasserstoffsuperoxyd geben, so z. B. Leukomalachitgrün und Benzidin, Aloin und Paraphenylendiamin[1]).

---

[1]) Ausführl. in SPÄTH, Unters. d. Harnes, 5. Aufl. 1924, S. 457—477.

Hämoglobinurie.

Die Anlässe, welche zum Auftreten von Blutfarbstoff im Harne führen können, sind sehr zahlreich. Abgesehen von groben Blutungen in die Harnwege kann dies geschehen: bei Nephritiden; bei hämorrhagischen Diathesen; nach Transfusion von Blut (insbesondere von körperfremdem), nach übergroßen Muskelanstrengungen, nach ausgedehnten Verbrennungen, bei schweren Infektionskrankheiten und zahlreichen Vergiftungen, wie mit Kaliumchlorat, Arsenwasserstoff, Leuchtgas, Sulfonal, Glyzerin, Morcheln usw.; — nach Resorption umfangreicher Blutergüsse (Bildung eines Hämolysin?), nach langdauerndem Chiningebrauche (Schwarzwasserfieber) usw.

Eine seltsame Erscheinung ist die paroxysmale Hämoglobinurie. Bei sonst anscheinend gesunden Individuen treten zeitweise Anfälle von Fieber (oft Schüttelfrost) ein, wobei ein massenhafter Zerfall von roten Blutzellen innerhalb der Blutbahn erfolgt und der freigewordene Blutfarbstoff in den Harn übertritt derart, daß dieser eine dunkelbraunrote, blutige Färbung annimmt. Das Serum erscheint rubinrot und enthält viele Blutkörperchenschatten. Die Anfälle, deren Dauer meist einige Stunden bis $^1/_2$ Tag beträgt, gehen mit Kopf- und Gliederschmerzen, Milztumor und leichtem Ikterus einher, welcher auf Gallenstauung infolge vermehrter Gallenbildung in der Leber zu beziehen ist. Die Ätiologie dieser sonderbaren Erkrankung ist dunkel. Vielfach sind Erkältungsursachen angeführt worden. Man hat zur Stütze dieser Annahme die Beobachtung angeführt, daß derartige Individuen, wenn man ihnen einen Finger abschnürt und diesen in Eiswasser taucht, im abgeschnürten Finger Zerfall roter Blutkörperchen aufweisen. Doch ist auch diese Erscheinung nicht beweisend, da unter Umständen auch die Stauung als solche einen gleichen Effekt herbeizuführen vermag[1]). Auch exzessive körperliche Anstrengungen, vor allem aber vorausgegangene Syphilis werden mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht.

In Bezug auf das Vorkommen von Hämatin im Blutserum muß auf O. SCHUMMS einschlägigen Artikel verwiesen werden[2]).

Methämoglobin.

Dagegen müssen wir einen Augenblick beim Vorkommen von Methämoglobin im Harne verweilen. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 17, S. 177—178) von diesem Blutfarbstoffderivate gesprochen. Es scheint, daß jeder Harn mit gelöstem Blutfarbstoff in frischem Zustande Methämoglobin enthält, welches aber beim Stehen des Harnes zu Hämoglobin und weiterhin zu Oxyhämoglobin wird[3]). Der

[1]) Nach CHVOSTEK.

[2]) O. SCHUMM (Hamburg), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922 I, Teil 8, S. 365—382, (Gitterspektrometer-Studien!)

[3]) Ich möchte bei dieser Gelegenheit das in bezug auf das Sauerstoffbindungsvermögen des Methämoglobins Gesagte ergänzen und berichtigen: ROLF MEIER (Labor. v. W. Heubner, Göttingen) Arch. f. exper. Path. 1924, Bd. 100, S. 127 und 1925, Bd. 108, S. 280, führt gegenüber HAUROWITZ an, daß Ferrizyanid bei p_H 5,7—9,2, also innerhalb einer großen Breite, in fast gleicher Weise mit Oxyhämoglobin reagiert. Die Formel Hb = O oder Hb<^O_O>Hb für saures Methämoglobin bedeute eine Erhöhung der Sauerstoffbindung um 2 Stufen, d. h. 2 neue Valenzen, während Hb — OH eine einstufige oder einvalenzige Oxydation aussagt. Diese Formel allein drücke die bekannten Tatsachen über die Methämoglobinbildung richtig aus. Die Versuche von CONANT (Journ. of biol. Chem. 1925, Bd. 62, S. 595) stimmen mit denjenigen des Heubnerschen Institutes insofern überein, als alkalisches und saures Methämoglobin der gleichen Oxydationsstufe entsprechen. Es wird dies übrigens auch von HAUROWITZ zugegeben, seine Schreibweise soll nur für saures Methämoglobin die Ketonformel, für alkalisches Methämoglobin aber eine tautomere Alkoholformel andeuten.

Nachweis des Methämoglobins ist im Harn und Blut mit Sicherheit nur auf spektroskopischem Wege zu führen; doch hat man sich dabei vor Verwechslungen mit dem Hämatin zu hüten[1]). Bei Vergiftungen mit Azetanilid, Phenazetin und Anilin, mit Chloraten, mit Nitrobenzol und dergl. kann es zu Methämoglobinämie kommen; ferner bei Pneumonie. Angeblich soll es auch eine »enterogene Zyanose« geben, von der man meint, daß sie durch Methämoglobinbildung infolge Nitritresorption vom Darme aus bedingt sei[2]).

Porphyrine.

Porphyrinurie.

Schon bei früherer Gelegenheit ist vom Hämatoporphyrin und seinen Derivaten die Rede gewesen (Vorl. 15, S. 184 und 188). Wir wissen nun, daß porphyrinartige Substanzen unter pathologischen Bedingungen im Harne auftreten können: so bei schweren Leberaffektionen, bei Leberzirrhose, Lebersyphilis und Leberkrebs, bei Addisonscher Krankheit und bei Schwarzwasserfieber, bei Bleivergiftung, vor allem aber nach dem Gebrauche von Sulfonal, Trional und Tetronal. Es gibt aber auch Fälle von »idiopathischer« Porphyrinurie. Neben dem Hämatoporphyrin kann auch seine farblose Vorstufe, ein Hämatoporphyrinogen im Harne auftreten, daß sich im Lichte langsam, schnell aber auf Zusatz eines Oxydationsmittels in Hämatoporphyrin umwandelt[3]).

Wir haben früher schon gehört, mit welcher Leichtigkeit das Hämatoporphyrin aus dem Hämatin entsteht (z. B. nach O. SCHUMM durch Einwirkung von rauchender Salzsäure auf sauerstofffreies Blut[4]). Wir werden uns daher nicht darüber wundern, daß auch der Organismus eine analoge Umformung zu vollbringen vermag. Freilich sind die dabei auftretenden Produkte keineswegs einheitlich. So sind, nach O. SCHUMMS sorgfältigen gitterspektrometrischen Untersuchungen, die bei Bleivergiftung, Sulfonaleingabe und bei kongenitaler Hämatoporphyrinurie auftretenden Produkte keineswegs identisch. Beim Menschen enthalten die einige Tage nach Einnahme von gekochtem Blut oder Hämatin entleerten Fäzes eine ganze Reihe von Substanzen: Hämatin, Koproporphyrin und Kopratoporphyrin, Kopratin und Papendiecks chloroformlösliches Porphyrin. Die Hauptmenge scheint aus HANS FISCHERS Kotporphyrin $C_{36}H_{36}N_4O_8$ zu bestehen. Das durch Darmfäulnis aus Hämatin sich bildende »Kopratin« kann durch Behandlung mit Hydrazinhydrat und Eisessig in ein Porphyrin übergeführt werden. — Möglicherweise entstehen im Darme auch aus dem Bilirubin der Galle Porphyrine[5]).

Wie O. SCHUMM gegenüber HANS FISCHER geltend gemacht hat, ist das Blutserum Gesunder von spektroskopisch nachweisbarem Porphyrin frei. Dagegen konnte bei Porphyrinurikern die Anwesenheit von Porphyrinen (anscheinend Uroporphyrin und Koproporphyrin) im Serum dargetan werden[6]).

Jedoch auch in Organen sind Porphyrine aufgefunden worden. So fand H. FISCHER bei einem Falle von Porphinurie, der zur Sektion gelangt ist, in den Knochen, in der Leber und Niere Uroporphyrin, in

---

[1]) Näheres: F. N. SCHULZ in Neubauer-Hupperts Analyse des Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 1233.

[2]) **Literatur:** H. G. WELLS, Chemical Pathology 1925, 5. Ed., p. 538.

[3]) Näheres: L. PINCUSSEN in Oppenheimers Handb. 1925, S. 562.

[4]) Vgl. Vorl. 15, S. 184. — Die dortige Anmerkung ist dahin zu ergänzen, daß das Blut sauerstofffrei sein muß; sonst gelingt die Überführung nicht!

[5]) O. SCHUMM, A. PAPENDIECK und Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 128; 1924, Bd. 133 und 140; 1925, Bd. 149; 1926, Bd. 151, 152 und 153 und frühere Arbeiten. — Vgl. die **Literatur:** Ebenda, 1926, Bd. 152, S. 7. — Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, I. Abteil. Teil 8, S. 354—364. — E. SCHMITZ, Ebenda 1925, Abteil. IV, Teil 5I, S. 535—539. — H. GÜNTHER (Leipzig), Lubarsch-Ostertags Ergebn. 1922, Bd. 20 I, S. 608—769.

[6]) O. SCHUMM z. T. mit PAPENDIECK, Zeitschr. f. physiol Chem. 1916, Bd. 98; 1924, Bd. 136, 137 und 140.

anderen Organen aber Koproporphyrin. Das Knochenmark scheint die Hauptbildungsstätte der Porphyrine zu sein. Hier scheint eine Umwandlung von Hämatin in »Kämmerers Porphyrin« zu erfolgen, welches dann weiter in Koproporphyrin und Uroporphyrin übergeführt wird. Jedenfalls erscheint die Dualität der Porphyrine gesichert[1]).

Zusammenhang von Koproporphyrin und Uroporphyrin.

Nach Hans Fischers Auffassung leitet sich sowohl das Koproporphyrin als auch das Uroporphyrin von dem sauerstofffreien Ätioporphyrin[2]) $C_{32}H_{36}N_4$ ab. Das Koproporphyrin enthält vier, das Uroporphyrin aber acht Karboxylgruppen. Das erstgenannte ist die primäre Substanz, aus der durch Angliederung von 4 Karboxylen im Organismus das harnfähigere Uroporphyrin entsteht. Es ist auch H. Fischer gelungen, aus dem Uroporphyrinmethylester den Koproporphyrinmethylester zu erhalten, sowie auch das Uroporphyrin durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure unter Druck zum Koproporphyrin abzubauen[3]).

Im Koproporphyrin scheinen 2 Äthylengruppen des Kämmerer-Porphyrins durch — $CH_2.CH_2.COOH$ Gruppen, im Uroporphyrin aber diese Propionylreste durch — $CH_2.CH\langle{}^{COOH}_{COOH}$ ersetzt zu sein, etwa:

Äthioporphyrin $C_{32}H_{36}N_4$	Hämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_6$
Koproporphyrin $C_{36}H_{36}N_4O_8$	
Uroporphyrin $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$	

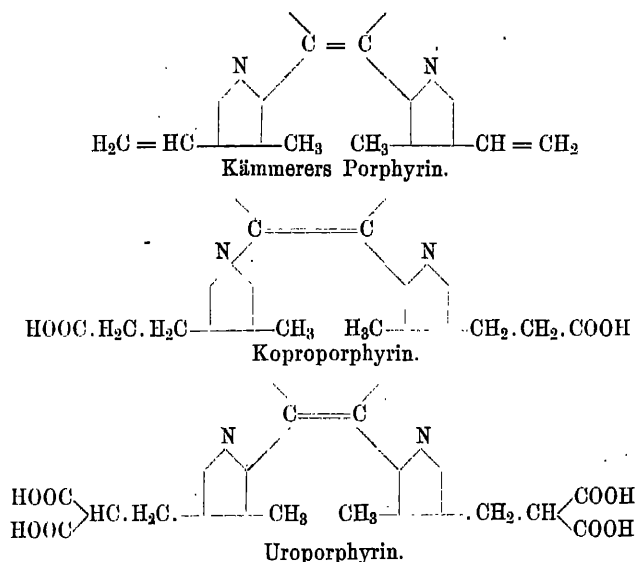
oder so ähnlich, vielleicht nach dem Schema:

C = C
N N
$H_2C = HC$ — CH_3 CH_3 — $CH = CH_2$

Kämmerers Porphyrin.

C = C
N N
$HOOC.H_2C.H_2C$ — CH_3 H_3C — $CH_2.CH_2.COOH$

Koproporphyrin.

C = C
N N
$^{HOOC}_{HOOC}\rangle HC.H_2C.$ — CH_3 CH_3 — $.CH_2.CH\langle^{COOH}_{COOH}$

Uroporphyrin.

(Vgl. die Formelbilder Vorl. 15, S. 188!)

---

1) H. Fischer (München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 150, S. 44. — Zahlreiche frühere Arbeiten: Wiener klin. Wochenschr. und Münch. med. Wochenschr., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1916.

2) Die frühere Formel des Ätioporphyrins $C_{31}H_{36}N_4$ (vgl. Vorl. 15, S. 184) ist jetzt von H. Fischer durch $C_{32}H_{36}N_4$ ersetzt worden (H. Fischer u. Hilger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 149, S. 67).

3) Vgl. die **Literatur:** F. Haurowitz (Prag) Biochemie seit 1914. Steinkopf 1925. S. 125—126. — F. N. Schulz, Neubauer-Hupperts Analyse des Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 1334.

Auch an einen möglichen Zusammenhang der Harnporphyrine mit dem Chlorophyll[1]) muß gedacht werden. Bei Kaninchen können nach Eingabe von Chlorophyll kleine Mengen porphyrinartiger Substanzen in den Harn übertreten, und zwar viel mehr davon, wenn das Chlorophyll vorher aus seinen Cellulosewänden extrahiert worden ist. Auch beim Menschen ist nach Einnahme einiger Milligramme Reinchlorophyll tagelang Porphyrinurie beobachtet worden; aber kein Auftreten von Hämatoporphyrin als solchem. Nach Eingabe von 15—30 mg »Chlorosan«[2]) ist eine starke Porphyrinurie bemerkt worden[3]).

Hämatoporphyrin als photobiologischer Sensibilisator.

Das Studium der Hämatinderivate bietet übrigens, nebenbei bemerkt, nicht nur ein physiologisches, sondern, wie aus zahlreichen Versuchen von WALTHER HAUSMANN hervorgeht, auch ein nicht geringes pathologisches Interesse. Es hat sich nämlich im Anschlusse an die bekannten Untersuchungen TAPPEINERS und seiner Schüler über photodynamische Substanzen herausgestellt, daß das Hämatoporphyrin ebenso wie das ihm nahe verwandte Chlorophyll ein stark wirksamer photobiologischer Sensibilisator ist, eine Eigenschaft, die mit der Fluoreszenz seiner Lösungen zusammenzuhängen scheint. Während z. B. Paramäzien in einer Hämatoporphyrinlösung, solange sie sich im Dunkeln befinden, keinerlei Schaden erleiden, werden sie bei Belichtung schnell abgetötet. In ähnlicher Weise ist ein photodynamischer Effekt an roten Blutkörperchen nachweisbar, auf die eine Hämatoporphyrinlösung nur im Lichte stark hämolysierend wirkt. Ähnliches gilt aber auch für lebende Warmblüter. Weiße Mäuse, denen eine kleine Hämatoporphyrinmenge zugeführt worden ist, verhalten sich, wenn sie im Dunkeln verweilen, noch nach Wochen normal. Im Lichte entwickelt sich aber sehr schnell ein ganz charakteristisches Vergiftungsbild, welches mit Lichtscheu, Dyspnöe, Rötung und Schwellung der Ohren sowie Hautödemen einhergeht und schnell zum Tode führt[4]).

Durch intensive Belichtung mit Hämatoporphyrin sensibilisierter Mäuse gelingt es, dieselben innerhalb wenigen Minuten in einen Zustand tiefster Narkose zu versetzen, in dem sie verenden (»Lichtschlag«) — Hämatoporphyrin, Ratten subkutan beigebracht, vermag die Temperatur und den Energieumsatz zu steigern[5]).

Auch für das Mesoporphyrin und Phylloporphyrin ist eine sensibilisierende Wirkung nachgewiesen worden.

Vorkommen von Hämatoporphyrin bei Avertebraten.

Nun ist interessanterweise das physiologisch so sehr differente Hämatoporphyrin bei Wirbellosen recht verbreitet[6]). Man findet es bei zahlreichen Korallen, Seerosen und Quallen, in den Tegumenten eines Seesternes (Uraster rubens), im purpurroten Streifen auf der Rückenfläche des Regenwurmes, sowie in den Tegumenten bräunlicher Limaxarten und anderer Mollusken. Es ist nun von besonderem

---

1) S. o. Vorl. 15, S. 190—191.

2) S. o. Vorl. 15, S. 193.

3) Arb. d. Labor. von Bürgi in Bern (Martha Hofstetter, Godinho, Kitahara) Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 155.

4) W. HAUSMANN (Physiol. Inst. d. Hochschule f. Bodenkultur in Wien) Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 275; Bd. 15, S. 12; 1909, Bd. 16, S. 294; 1910, Bd. 30, S. 276; 1914, Bd. 67, S. 309; 1916, Bd. 77, S. 268 und Wiener klin. Wochenschr. 1908, Bd. 21, Nr. 44; 1909, Bd. 22, S. 1820; 1910, Bd. 23, S. 1287. — Asher-Spiros Ergebn. 1917, Bd. 16, S. 228. — Strahlentherapie 1918, Bd. 3, S. 112.

5) KAJDI (b. Hári, Budapest), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 170, S. 201. — Vgl. auch FABRE et SIMMONET Bull. Soc. Chim. Biol. 1926, Vol. 8, p. 63.

6) Vgl. O. v. FÜRTH, Vgl. chem. Physiol. der niederen Tiere, Jena, 1903, S. 552.

Interesse, daß unter Umständen den Porphyrinen, trotzdem sie doch Lichtkatalysatoren sind, andererseits geradezu die entgegengesetzte Rolle von Lichtschutzpigmenten zufallen kann. Es wird dies durch die Untersuchungen HAUSMANNS an einer Regenwurmart (Eisenia foetida) begreiflich. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß ein und derselbe Farbstoff, je nach der Art und dem Orte seines Vorkommens, das eine Mal als Lichtüberträger, das andere Mal aber als Schutzmittel gegen Licht dienen kann.

Nach den Anschauungen der Schule TAPPEINERS wären photodynamische Wirkungen und Fluoreszenzerscheinungen unzertrennlich. In diesem Zusammenhange erscheint es bemerkenswert, daß das Chlorophyll, welches in vitro stark photodynamisch wirkt und sicherlich auch in der lebenden Pflanze als Lichtkatalysator beim Prozesse der Kohlensäureassimilation tätig ist, auch im lebenden Chloroplasten intensiv fluoresziert. Der Nachweis von Porphyrinen im photodynamisch wirksamen und unwirksamen Zustande macht es auch begreiflich, daß Porphyrinurien mit und ohne Lichtüberempfindlichkeit einhergehen können.

Lichtsensibilisationskrankheiten.

Nun treten aber Porphyrine unter gewissen pathologischen Verhältnissen in ziemlich reichlichen Mengen im Harne auf, so z. B. bei der Sulfonalvergiftung, und es fragt sich, ob nicht dabei irgend etwas von photodynamischer Wirkung zu bemerken sei. Es ist dies auch in der Tat der Fall. Bei der unter dem Namen Hydroa aestiva bekannten Hautkrankheit, die mit starker Einwirkung des Sonnenlichtes zusammenhängt, ist oft das Zusammentreffen der Eruptionen des Exanthems mit dem Auftreten von Porphyrin im Harne beobachtet worden.[1]) Kaninchen reagieren, wenn man bei ihnen durch Sulfonal eine Porphyrinurie hervorruft, auf intensive Belichtung mit Hautaffektionen, die bei normalen Tieren fehlen[2]). In einem Falle von Lebersyphilis, der mit Porphyrinurie einherging, wurden Nekrosen an den dem Lichte ausgesetzter Körperstellen beobachtet[3]) usw. Die Frage der Hydroa aestiva scheint mir durch einen recht heroischen Selbstversuch von MEYER-BETZ[4]) in München im positiven Sinne entschieden zu sein. Dieser injizierte sich selbst etwas Hämatoporphyrin intravenös und setzte gleich darauf eine talergroße Stelle an einem Arme der Finsenbestrahlung aus. Die Folge war ein erst nach Wochen abheilendes Hydroageschwür. Am nächsten Tage ließ er seinen ganzen Körper von der Sonne bescheinen. An allen unbedeckten Körperstellen entstand eine schmerzhafte Dermatitis, ähnlich dem Gletscherbrande. —

Es gibt allerdings auch Fälle von Porphyrinausscheidung im Harne, die ohne Lichtüberempfindlichkeit einhergehen[5]).

Eine merkwürdige Vergiftung, die Buchweizenerkrankung, erinnert durch ihre Erscheinungen an die Sensibilisation durch Hämatoporphyrin. Auch spricht manches dafür, daß eine der großen Plagen der Menschheit, die Pellagra, zu den »Sensibilisationskrankheiten« zu rechnen ist[6]). Es ist festgestellt worden, daß die Erytheme der Pellagrösen mit der Belichtung zusammenhängen, und daß die Hautaffektionen bei denselben zu be-

---

1) S. EHRMANN, Arch. f. Dermatol. 1909, Bd. 97, S. 86.

2) A. PERUTZ, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Bd. 23, S. 122. In einem Falle von Hydroa aestiva ist nicht Hämatoporphyrin, sondern Hämatoporphyrogen nachweisbar gewesen. A. PERUTZ, Wiener klin. Wochenschr. 1917. — Vgl. auch: W. HAUSMANN, Strahlentherapie 1926, Bd. 22, S. 205.

3) H. KÖNIGSTEIN und L. HESS, zit. n. HAUSMANN, Biochem. Z. 1910, Bd. 30, S. 315.

4) MEYER-BETZ, Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 112, S. 476.

5) H. GÜNTHER (Leipzig), Ebenda 1920, Bd. 134.

6) W. HAUSMANN, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Bd. 23, S. 1287.

ginnen pflegen, wenn die Kranken im Frühjahre sich in erhöhtem Maße dem Sonnenlichte aussetzen. Mit Rücksicht auf die Annahme, daß vorwiegende Maisernährung[1]) mit der Pellagra zusammenhänge, sind Beobachtungen sehr interessant, denen zufolge bei mit Mais gefütterten Tieren charakteristische Hautveränderungen, Haarausfall und dgl. im Zusammenhange mit der Belichtung auftreten können[2]).

Nach Untersuchungen des Wiener Arztes ALFRED GÖTZEL kann durch Bleivergiftung bei Kaninchen Hämatoporphyrinurie und Photosensibilisation künstlich hervorgerufen werden.

Gallenfarbstoffausscheidung im Harne.

Gallenfarbstoffproben.

Bei den verschiedenen Ikterusformen (siehe o. Vorl. 26) tritt Gallenfarbstoff in den Harn über, der dann eine grünliche oder rötlich braune Färbung annimmt. Zum Nachweise desselben bedient man sich am besten der Gmelinschen Probe mit ihren unzähligen Modifikationen, die in den Lehrbüchern der Harnchemie meist mit viel Liebe und Ausführlichkeit abgehandelt werden. — Die einfache Gmelinprobe stellt man am besten so an, daß man konzentrierte, aber nur schwach gelb gefärbte Salpetersäure vorsichtig mit dem Harne überschichtet: man sieht dann in der Berührungsschicht die Farbenfolge mit einer ausgesprochen grünen Zone. — Bei der Rosenbachschen Modifikation wird der Harn durch ein kleines Filter filtriert, welches, nachdem der Harn abgetropft ist, etwas von dem Farbstoffe zurückhält. Man breitet nun das Filter auf einer Glasplatte aus und betupft mit einem Tropfen Salpetersäure; man sieht dann die Folge farbiger Ringe meist sehr hübsch, von innen nach außen: gelbrot, violett, blau und grün. —

Bei der Huppertschen Probe wird der Harn mit Kalkmilch gefällt, der Niederschlag abgepreßt und mit salzsäurehaltigem Alkohol ausgekocht, wobei man eine von Biliverdin schön grün gefärbte Flüssigkeit erhält.

Auf der Überführung von Bilirubin in Biliverdin bei gemäßigter Oxydation beruht auch die Jodprobe: Man überschichtet den Harn (wenn alkalisch, nach Ansäuern mit Essigsäure) mit einer halbprozentigen, alkoholischen Jodtinktur: es entsteht (sofort oder nach einigem Stehen) ein grasgrüner Ring.

Recht praktisch scheint mir ein sehr einfacher Vorgang, den der Wiener Internist MAX STERNBERG kürzlich angegeben hat: Die Kuppe einer Eprouvette wird mit offizineller, verdünnter Phosphorsäure gefüllt, dazu 2 ccm

---

[1]) Es ist behauptet worden (O. UNNUS, Hyg. Inst. tierärztl. Hochschule Berlin, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912, Bd. 13, S. 461), daß sowohl die Maiskrankheit der Tiere, als auch die Pellagra des Menschen durch ein alkohollösliches Toxin und einen fluoreszierenden gelben Farbstoff hervorgerufen werden. Es handle sich um die Kombination einer Intoxikation mit einer Sensibilisierung. — Allerdings ist es nicht gelungen, die Anhäufung fluoreszierender Substanzen im Serum Pellagrakranker nachzuweisen (H. HIRSCHFELDER, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Origin. 1912, Bd. 66, S. 537). Durch Alkoholfällung ist aus wässerigen Extrakten von verdorbenem, nicht von gesundem Mais, ein »Pellagrogenin« gewonnen worden, welches, Pellagrakranken subkutan injiziert, bei 90% derselben eine spezifische Reaktion, ähnlich der Tuberkulinreaktion (mit kutanen, nervösen gastrointestinalen Erscheinungen und Temperatursteigerung) hervorruft. Die Reaktion scheint von diagnostischem Werte zu sein. (G. VOLPINO, Turin, Malys Jahresber. 1913, Bd. 43, S. 794).

[2]) HORBACZEWSKI, RAUBITSCHEK (zit. n. W. HAUSMANN) und A. LODE, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Bd. 23, S. 1160.

Harn und ebensoviel Alkohol; als Oxydationsmittel dient 1 ccm 3 %ige Wasserstoffsuperoxydlösung. Wenn man vorsichtig über der Flamme erwärmt und dann etwas stehen läßt, verrät sich die Anwesenheit von Gallenfarbstoff durch eine schöne Grünfärbung.

Bilirubin im Blutserum.

Selbstverständlicherweise muß das Bilirubin auf seinem Wege in den Harn auch das Blut passieren. Das Bilirubin im Blutserum zeigt recht eigenartige Verhältnisse, die insbesondere von dem verdienstvollen niederländischen Stoffwechselpathologen HIJMANS VAN DEN BERGH[1]) eingehend studiert worden sind. Auch das normale Blutserum enthält etwas Bilirubin, 0,15—0,25 Milligramm in 100 ccm Serum. Brünette Individuen mit gelbem Teint enthalten mehr davon als Blonde. Erst wenn der Bilirubinspiegel im Serum auf mehr als 2 Milligramm (pro 100 ccm Serum) ansteigt, pflegt das Bilirubin in den Harn abzuströmen. Im Blutserum kommt das Bilirubin nicht in der gewöhnlichen Form des »hepatischen« Bilirubins vor, vielmehr als »dynamisches« Bilirubin (vgl. Vorl. 26, S. 372—373). Während ersteres eine Diazoreaktion[2]) sogleich mit roter Farbe gibt, gibt das letztere erst nach Alkoholzusatz Rotfärbung. Während hepatisches Bilirubin leicht aus Serum durch Alkohol fällbar ist, während es ferner durch nitrithaltige Salpetersäure sofort unter Biliverdinbildung blaugrün gefärbt wird, ist dies beim dynamischen Biliverdin nicht der Fall. Das letztere scheint sich irgendwie in kolloidaler Bindung maskiert zu finden[3]).

Wie Beobachtungen an Hunden mit Darmfisteln gelehrt haben, kann, wenn sich nach Verschluß des Gallenganges das Bilirubin übermäßig im Blute anhäuft, dasselbe durch die Darmschleimhaut direkt in den Darm hinein abgeschieden werden.

Urobilin.

Urobilin.

In unmittelbarem Zusammenhange mit der Frage des Hämatinabbaues im Tierkörper steht das Problem des Urobilins, als eines Farbstoffes, welcher einer Reduktion des Gallenfarbstoffes im Darme seine Entstehung verdankt. Diese von JAFFE in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckte interessante Substanz entsteht im Harne aus einem farblosen Chromogen, dem (von SAILLET genauer studierten) Urobilinogen, das sich mit größter Leichtigkeit in Urobilin umwandelt. Im frischen, normalen Harne kommt nach SAILLET nur Urobilinogen vor; in pathologischen Harnen kann anscheinend gelegentlich auch fertig gebildetes Urobilin zur Ausscheidung gelangen.

Die Literatur über das Urobilin ist außerordentlich umfangreich und voll von Widersprüchen[4]). Die Urobiline, die von zahlreichen Autoren[5]) dargestellt worden sind, werden keineswegs gleichlautend geschildert, und noch viel weniger gilt dies von den sogenannten Urobilinoiden, die

[1]) A. A. HIJMANS VAN DEN BERGH, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leyden-Leipzig 1918. Siehe dort **die Literatur**.

[2]) Nach P. EHRLICH, vgl. Vorl. 26, S. 371.

[3]) Je höher die Relation Globulin : Albumin in einem Serum ist, desto mehr erscheint die Diazoreaktion des Bilirubins verzögert. Quellende Salze verzögern die Reaktion, entquellende Faktoren beschleunigen sie. — E. ADLER und L. STRAUSS, Zeitschr. f. exper. Med. 1925, Bd. 94, S. 1, 9, 26, 43.

[4]) **Literatur über Urobilin:** NEUBAUER und HUPPERT, Analyse des Harns, 10. Aufl. 1898, S. 513—535. — H. KAYSER, Handb. d. Spektroskopie 1908, Bd. 4, S. 164—172. — K. THOMAS, Über Urobilinogen. Inaug.-Dissert. Freiburg 1907. — O. HAMMARSTEN, Lehrb. d. physiol. Chemie 7. Aufl., 1910, S. 702—707. — F. MÜLLER, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 736—739. — A. ELLINGER, Hand. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 631 bis 634. — B. v. REINBOLD, Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 6, S. 282—288. — F. N. SCHULZ, Neubauer-Hupperts Analyse d. Harnes 11. Aufl. 1913, S. 1370—1413. — E. SCHMITZ, Abderhaldens Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 5 I, S. 524—532.

[5]) JAFFE, MAC MUNN, EICHHOLZ, GARROD und HOPKINS, SAILLET u. a.

durch Reduktion bzw. Oxydation aus Gallenfarbstoffen, aus Hämopyrrol und anderen Blutfarbstoffderivaten erhalten worden sind. Da nun aber das Urobilin nur in sehr geringen Mengen zugänglich ist, konnten die meisten der chemischen Kriterien, die man sonst zur Prüfung der chemischen Reinheit und Einheitlichkeit anzuwenden pflegt, hier nicht in Betracht kommen. Man hat daher stets auf die optische Untersuchung dieses Farbstoffes den größten Wert gelegt, um so mehr als er durch sein wohlcharakterisiertes spektrales Verhalten und durch die prächtige Färbung seiner Lösungen ausgezeichnet ist: eine ammoniakalische Lösung desselben erscheint bei Gegenwart von etwas Chlorzink rosarot mit prachtvoller, grüner Fluoreszenz.

Auch bei den Versuchen zur quantitativen Bestimmung des Urobilins waren die optischen Qualitäten desselben ausschlaggebend. So hat man z. B. den Verdünnungsgrad festgestellt, bei dem die Fluoreszenz mit Zinkazetat eben noch sichtbar war[1]). Den älteren Methoden gegenüber (die auf der Beobachtung der Schichtendicke oder Verdünnung beruhten, bei welchen der charakteristische Absorptionsstreifen oder die Fluoreszenz des Urobilins eben bemerbar wurde oder verschwand) stellte ein von FRIEDRICH MÜLLER und DIETRICH GERHARDT[2]) ausgearbeitetes spektrophotometrisches Urobilinbestimmungsverfahren einen wesentlichen Fortschritt dar; doch nimmt auch dieses Verfahren auf die ungemein große Labilität des Urobilins nicht ausreichende Rücksicht.

Spektrophotometrische Urobilinbestimmung.

Nun bietet aber die spektrophotometrische Methode, insbesondere die Ermittelung des Absorptionsverhältnisses eines mit einem charakteristischen Absorptionsspektrum ausgestatteten Farbstoffes (durch Ermittelung des bei einer Lösungskonzentration C gegebenen Extinktionskoeffizienten E nach der Relation $A = \frac{C}{E}$) einen außerordentlich wertvollen Maßstab seiner Reinheit. Von zwei miteinander zu vergleichenden Präparaten eines und desselben Farbstoffes wird man dasjenige als das reinere zu betrachten haben, welches ein größeres Extinktionsvermögen und dementsprechend das kleinere Absorptionsverhältnis besitzt, daher bereits in geringerer Konzentration das gleiche Extinktionsvermögen geltend macht.

Ich habe daher einen meiner Schüler, D. CHARNAS[3]), veranlaßt, auf dem Wege der quantitativen Spektrophotometrie zu ermitteln, wie die Reindarstellung und quantitative Bestimmung des Urobilins in rationeller Weise bewerkstelligt werden könnte.

Es hat sich nun herausgestellt, daß das Urobilin nicht nur gegen gröbere chemische Eingriffe, wie Säure- und Alkalieinwirkung in der Wärme, sondern auch gegen die dauernde Einwirkung »indifferenter« Lösungsmittel, wie Alkohol, Chloroform u. dgl. sowie gegen Belichtung so außerordentlich empfindlich ist und davon in seiner Färbekraft in so hohem Grade beeinträchtigt wird, daß die Versuche, das fertige Urobilin in exakter Weise auf spektrophotometrischem Wege zu bestimmen, von vornherein aussichtslos erscheinen mußten.

Urobilinogen.

Die Reindarstellung und quantitative Bestimmung des Urobilins gelingt vorderhand wenigstens nur auf dem Wege des Urobilinogens.

Die Überführung des Urobilins in Urobilinogen kann in leidlicher Weise durch Reduktion mit Natriumamalgam in Sodalösung bewerkstelligt

---

1) E. HERZFELD und HÄMMERLI, Schweizer med. Wochenschr. 1924, Bd. 54, S. 6.
2) D. GERHARDT, Inaug.-Diss. Berlin 1899, Zentralbl. f. klin. Med. 1897, Bd. 32.
3) D. CHARNAS, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 20, S. 401.

werden, wenn das neu entstehende Alkali durch gleichzeitige Einleitung eines Kohlensäurestromes beseitigt wird. Doch ist bei jedem chemischen Reduktionsverfahren die Gefahr der »Überreduktion« unter Verlusten an Urobilinogen vorhanden. Dagegen gelingt die Überführung des Urobilins in Urobilinogen im Harne sehr leicht und anscheinend vollständig durch Einleitung der alkalischen Harngärung. Durch ein geeignetes Verfahren, wobei der vergorene Harn mit Weinsäure angesäuert und mit Äther extrahiert, der Extrakt schließlich durch Petroläther von Verunreinigungen befreit wird, gelingt es, völlig farblose Urobilinogenlösungen zu erhalten.

Wird eine solche Lösung belichtet[1], so wandelt sich die Substanz schnell in Urobilin um, welches dann vermittelst einer äußerst vorsichtigen Behandlung (durch Aussalzung mit Ammonsulfat, Alkoholextraktion bei niederer Temperatur, Eindunsten und Trocknen im Vakuum bei sehr niedrigem Drucke) rein gewonnen werden kann.

Das reine Urobilin stellt ein amorphes Pulver von grünlichem Metallglanze dar, dessen Lösungen durch ihre schönen, satten Färbungen, sowie durch ihre prachtvolle Fluoreszenz ausgezeichnet sind.

Nun liegt es aber auf der Hand, daß es für physiologische Zwecke vor allem darauf ankommt, die Summe Urobilin + Urobilinogen zu bestimmen; diese ist von Interesse, nicht aber jener zufällige Bruchteil des Urobilinogens, der sich gerade unter den gegebenen Verhältnissen bereits in Urobilin umgewandelt hat.

Das Problem, diese Summe Urobilin + Urobilinogen im Harne quantitativ zu bestimmen[2], ist nun von CHARNAS in der Weise gelöst worden, daß zunächst durch Vergärung des Harnes alles darin vorhandene Urobilin in Urobilinogen umgewandelt wird. Sodann wird angesäuert, ausgeäthert und die Urobilinogenlösung, wenn nötig, durch Petroläther von verunreinigenden Farbstoffen befreit.

Bestimmung des Urobilinogens.

Die quantitative Bestimmung des Urobilinogens erfolgt schließlich auf spektrophotometrischem Wege mit Hilfe der Ehrlichschen Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd[3] $C_6H_4\langle{}^{N(CH_3)_2}_{COH}$ und beruht auf der Tatsache, daß sich dieses Reagens in einer mineralsäurehaltigen Lösung mit Urobilinogen unter Bildung eines roten, durch einen charakteristischen Absorptionsstreifen ausgezeichneten Farbstoffes umsetzt. Unter genauer Einhaltung gewisser Kautelen erfolgt diese Umsetzung quantitativ[4].

---

[1] Vgl. auch: HOESCH, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 107 (Quarzlampe!).

[2] Näheres bei E. SCHMITZ, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, Abt. IV, Teil 5 I, S 519—524.

[3] P. EHRLICH, Med. Woche 1901, S. 151. — PRÖSCHER (Labor. von Ehrlich), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 31, S. 520. — O. NEUBAUER, Münchener med. Wochenschr. 1903, S. 1846. — R. BAUER (Klinik Neußer, Wien), Zentralbl. f. innere Med. 1905, Bd. 26, S. 833. — K. THOMAS, l. c. — In Bezug auf seine Verwandtschaft zum Urobilinogen noch nicht klargestellt ist ein Farbstoff, den P. HÁRI (Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 117, S. 41) aus dem Bleiazetatfiltrate normalen Menschenharnes durch Behandlung mit Dimethylamidobenzaldehyd und Ammoniak erhalten hat. Aus 10 Litern wurden einige Zentigramm von kupferroten, eigentümlich glänzenden Kristallen erhalten, die eine rosenrote oder orangerote Lösung gaben.

[4] Für klinische Zwecke ist die Spektrophotometrie durch einfache Kolorimetrie ersetzt worden. Als Standard dient eine alkalische Phenolphthaleinlösung (FLOTOW und BRÜNELL) oder eine Bordeauxrotlösung (BRUGSCH und RETZLAFF).

Man kann die spektrophotometrische Bestimmung auf gewichtsanalytischem Wege unter Verwertung eines von SAILLET angegebenen Prinzipes kontrollieren, indem man die ätherische Urobilinogenlösung im Scheidetrichter mit reinem Wasser versetzt und zur Überführung in Urobilin einen Tag dem Sonnenlichte aussetzt. Das Urobilin wird (im Gegensatze zum ätherlöslichen Urobilinogen) vom Wasser leicht aufgenommen, aus seiner Lösung durch Sättigung mit Ammonsulfat gefällt, abfiltriert, luft trocken mit absolutem Alkohol extrahiert und die filtrierte alkoholische Lösung schließlich in einem gewogenen Schälchen getrocknet und zur Wägung gebracht.

Die Arbeiten über die physiologische Bedeutung des Urobilins hatten unter dem Umstande zu leiden, daß eine exakte Methode zur Bestimmung des Harn- und Koturobilins bis vor nicht langer Zeit nicht existiert hat. So wird es erklärlich, daß die Rolle, welche dem Urobilin im Haushalte des normalen und pathologisch veränderten Organismus zukommt, recht unvollkommen bekannt ist.

Reduktion des Bilirubins zu Urobilin im Darme.

Im normalen Organismus ist der Ursprung des Urobilins sicherlich, wie FRIEDRICH MÜLLER angegeben hat, ein enterogener. Das Bilirubin der Galle wird im Darme durch einen Reduktionsprozeß infolge des Zusammenwirkens der Darmbakterien mit der Schleimhaut zu Urobilinogen umgewandelt. Doch scheint letztere, nach den Untersuchungen von STEENSMA[1]) nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, indem ihre Bedeutung sich darauf beschränken dürfte, die Reduktionswirkung, welche von anaëroben Bakterien ausgeübt wird, zu begünstigen. Die Reduktion erfolgt unter normalen Verhältnissen vorwiegend im Dickdarme, also dort, wo die bakteriellen Prozesse die größte Rolle spielen. Es ist ohne weiteres verständlich, weshalb starke Abführmittel die Urobilinausscheidung im Harne herabsetzen, und weshalb dieselbe bei Abschluß der Galle vom Darme ganz sistiert; warum ferner beim Säuglinge das Auftreten des Urobilins mit demjenigen einer bakteriellen Darmflora zusammentrifft. Die Reduktion des Bilirubins ist unter normalen Verhältnissen eine so intensive, daß die frischen Fäzes meist keinen Gallenfarbstoff enthalten, sondern nur Urobilinogen, welches an der Luft sehr bald in Urobilin übergeht. Die Behauptung, daß die Färbung des Fäzes im wesentlichen vom Urobilin herrühre, ist sicherlich unrichtig[2]). Beim Kaninchen fehlt das Urobilin sowohl im Darme als auch in den Fäzes[3]).

Mesobilirubinogen.

Es ist nun für die Urobilinfrage von größtem Interesse, daß es HANS FISCHER[4]) auf der Klinik FRIEDRICH MÜLLERS in München gelungen ist, eine urobilinogenartige Substanz durch Reduktion von Bilirubin mit Natriumamalgam in schön kristallisiertem Zustande zu erhalten. Die Isolierung dieses Körpers, die unter strengem Ausschluß von Sauerstoff erfolgen muß, beruht darauf, daß sich derselbe sowohl aus saurer als auch aus alka-

---

[1]) F. A. STEENSMA, Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien, Sept. 1910, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 816.

[2]) F. A. STEENSMA, l. c.

[3]) FROMHOLD (Laborat. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 53, S. 340 und Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 9, S 268 (Therap. Klinik Moskau).

[4]) H. FISCHER (Klinik Friedrich Müller, München) und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 73, S. 204; 1911, Bd. 75, S. 232, 339; 1911, Bd. 82, S. 391. — Ber. d. d. chem. Ges. 1914, Bd. 47, S. 2330. — Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd, 65, S. 163. — Ergebn. d. Physiol. 1916, Bd. 15, S. 211.

lischer Lösung mit Chloroform extrahieren läßt. Aus Essigäther und Ligroin kristallisiert derselbe in schönen, großen Prismen. Demselben kommt die Zusammensetzung $C_{33}H_{44}N_4O_6$ zu. Eine Lösung dieser Substanz, für welche der Entdecker zuerst den Namen Hemibilirubin vorgeschlagen hatte, verhält sich ähnlich wie eine Urobilinogenlösung: sie gibt die Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd und wandelt sich an der Luft mit großer Schnelligkeit in einen orangeroten, sodann braunen Farbstoff mit grünem Oberflächenschimmer um, der das spektrale Verhalten und die Reaktionen des Urobilins zeigt. Bei energischer Reduktion geben Mesobilirubinogen und Bilirubin die gleichen Spaltungsprodukte. — Bilirubin $C_{33}H_{36}N_4O_6$ wird durch Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium zu Mesobilirubin $C_{33}H_{40}N_4O_6$ reduziert und dieses durch Natriumamalgam zu Mesobilirubinogen $C_{33}H_{44}N_4O_6$ umgewandelt.

Das Urobilinogen pathologischer Harne scheint mit dem Mesobilirubinogen identisch zu sein[1]).

Urobilinogengehalt der Fäzes.

Frische Fäzes enthalten meist Urobilin neben Urobilinogen. Man kann den Urobilingehalt von Fäzes leicht zur Anschauung bringen[2]), wenn man sie mit konzentrierter Sublimatlösung 1 Tag stehen läßt. Die urobilinhaltigen Teile erscheinen dann rosenrot, die bilirubinhaltigen aber grün.

Eine Methode zur Bestimmung des Urobilinogens in den Fäzes ist von Eppinger und Charnas ausgearbeitet worden: Der Stuhl wird unter Lichtabschluß gesammelt und gewogen und mit heißem weinsäurehaltigem Alkohol extrahiert. Die alkoholische Urobilinogenlösung wird nach Zusatz von Ammonsulfat und Natronlauge erst mit Äther ausgeschüttelt, dann erst wird mit Weinsäure angesäuert und nunmehr das Urobilinogen in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt wird mit trockenem Amidobenzaldehyd und einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und die auftretende schöne Rotfärbung spektrophotometrisch ausgewertet[3]).

Diese Methode ist mannigfach modifiziert worden: Man hat das Urobilin mit Ferrohydroxyd (aus Mohrschem Salz und Natronlauge) reduziert, oder auch mit metallischem, mit Sublimatlösung aktiviertem Magnesiapulver; man hat die spektrophotometrische Untersuchung durch Kolorimetrie gegenüber alkalischer Phenolphthaleinlösung ersetzen wollen u dgl m.[4]).

Nach Eppinger und Charnas werden im Mittel 0,13 g Urobilinogen täglich mit den Fäzes ausgeschieden (— die Angaben anderer Autoren schwanken erheblich —); die Ausscheidung gibt einen gewissen Anhaltspunkt für das Ausmaß des Blutzerfalles im Körper. Während eine vermehrte Ausscheidung für ein Frühsymptom perniziöser Anämien gilt, scheint eine solche z. B. bei Karzinomkachexien kaum vorzukommen.

Kreislauf des Urobilins.

Ein Teil des im Darme gebildeten Urobilinogens gelangt mit den Fäzes zur Ausscheidung. Ein anderer Teil aber wird resorbiert und durch den Blutkreislauf der Leber zugeführt, gelangt von dort aus in die Galle und mit dieser in den Darm zurück, vollführt also einen vollständigen Kreislauf. Ob allerdings der Hauptanteil des resorbierten Urobilins sich an diesem Kreislaufe beteiligt, ist nicht sichergestellt; es ist sehr wohl möglich, daß die Leber denselben anderweitig verarbeitet. Manche

---

[1]) Vgl. auch K. Hoesch (Erlangen), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 107.

[2]) Nach A. Schmidt. — Vgl. auch die Trichloressigsäureprobe von D. Adlersberg und O. Porges (Wien), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S 248.

[3]) H. Eppinger und D. Charnas, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, S. 387.

[4]) A. J. L. Terwen (Amsterdam), Arch. f. klin. Med. 1925, Bd. 149, S. 72, 113 und frühere Arb. — E. Jacobs und W. Schaffer, Zeitschr. f. exper. Med. 1924, Bd. 44, S. 116. — Hueck und Brehme (Würzburg), D. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 141, S. 233.

Autoren vermuten eine Rückverwandlung des Urobilins in Bilirubin. Injiziert man Hunden Urobilin, so soll unter Umständen nicht, wie man erwarten möchte, Urobilin, sondern Bilirubin in den Harn übertreten; auch soll unter diesen Umständen die Bilirubinausscheidung in der Galle vermehrt sein[1]. Dagegen bewirkt eine Verfütterung von Urobilin in Keratinkapseln beim Menschen, ebenso auch subkutane oder intravenöse Einführung beim Kaninchen eine bedeutende Vermehrung dieses Farbstoffes im Harne[2]. Wie Sie sehen, handelt es sich hier um ganz ungenügend geklärte Verhältnisse.

Rolle der Leber. Sichergestellt dagegen ist die Tatsache, daß die Leber bei der Verarbeitung des Urobilins irgendwie beteiligt ist, derart, daß Leberläsionen verschiedener Art, z. B. Leberzirrhose, Phosphor- und Chloroformintoxikation usw., eine vermehrte Urobilinausscheidung bewirken können. Es hängt offenbar vielfach vom Zustande der Leber ab, ob das im Darme entstandene Urobilin in den Harn übertritt oder nicht, und es hat der Urobilinnachweis im Harne infolgedessen für die Diagnose von Leberaffektionen eine gewisse Bedeutung gewonnen[3]. Während unter normalen Verhältnissen etwa 5mal mehr Urobilin sich im Kote als im Harne findet, kann sich, wie EPPINGER meint, bei schweren Leberaffektionen das Verhältnis umkehren[4].

Es ist festgestellt worden[5], daß man beim gesunden Menschen, selbst wenn man den Darm durch per os eingeführte Galle mit Gallenfarbstoff überschwemmt, höchstens spurenweise einen Übergang von Urobilinogen in den Harn erzwingen kann. Beim Leberkranken verrät alsbald eine starke EHRLICHsche Reaktion im Harne, daß viel Urobilinogen auf Abwege geraten ist. Mein Wiener Kollege FALTA[6] hat direkt eine Funktionsprüfung der Leber auf die alimentäre Urobilinogenurie basiert: Dem zu prüfenden Patienten werden 3 Gramm Ochsengalle in Oblaten eingegeben. Gesunde und vielfach auch kranke Menschen vertragen nun eine derartige Mehrbelastung der Leber sehr wohl, ohne mit Urobiligenurie zu reagieren. Dagegen tritt eine solche bei Lebererkrankungen verschiedenster Art in Erscheinung: so bei Zirrhose, Ikterus, Hepatitis luetica; aber auch (als Symptom einer Leberschädigung) nach schweren Chloroformnarkosen, nach Salvarsankuren und interessanterweise auch bei Diabetes mit Azidose. Auch Chlorophyll scheint unter ähnlichen Bedingungen in eine urobilinogenartige Harnsubstanz überzugehen[7].

Jedoch auch spontan, ohne Mehrbelastung der Leber, kann das Auftreten von Urobilinogenurie einen Hinweis auf eine Funktionsstörung der Leber etwa auch auf eine vermehrte Blutzerstörung bilden: So

---

[1] TH. BRUGSCH und K. KAWASHIMA, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 8, S. 645.

[2] A. A. LADAGE, Inaug.-Dissert. Leyden 1899, zit. n Jahresber. f. Tierchemie 1899, S. 838. FROMHOLD l. c.

[3] F. FISCHLER, Med. Klinik Heidelberg, Vorst. Krehl), Münchener med. Wochenschr. 1908, S. 142, vgl. auch TEFIK und IBRAHIM, Zeitschr. f. Urologie 1909, Bd. 3, S. 703. — DOYON, GAUTIER und POLICARD, C. R. Soc. de Biol. 1908, Bd. 65, S. 574; 1909, Bd. 66, S. 616. — E. MÜNZER und F. BLOCH, Arch. f. Verdauungskrankh. 1911, Bd. 17, S. 260.

[4] H. EPPINGER, Pathologie des Ikterus. Handb. v. Kraus-Brugsch-VI/3 1923. — J. TH. PETERS, Ned. Tijdsch. Geneesk. 1919, p. 1602; vgl. auch E. HERZFELD (Zürich), Schweiz. med. Wochenschr. 1925.

[5] H. FISCHER und MEYER-BETZ Klinik (Friedr. Müller, München).

[6] FALTA, HÖGLER, KNOBLOCH, Münchener Med. Wochenschr. 1921, Bd. 68, S. 1250.

[7] W. FALTA und F. HÖGLER, Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1357.

bei Stauungshyperämie der Leber als Folge eines inkompensierten Herzfehlers, beim Duodenalulcus, beim Diabetes, beim Hunger und bei der »orthotischen Urobilinurie« — endlich bei Tubargravidität (als Folge von inneren Blutungen)[1].

Während die tägliche normale Urobilinausscheidung mit 0,020—0,025g im Harne bemessen wird[2], können bei degenerativen Lebererkrankungen Mengen von 1 Gramm ausgeschieden werden.

Urobilinurie bei Infektionskrankheiten.

Aber auch die bei Infektionskrankheiten beobachtete Urobilinurie und Urobilinogenurie dürfte mit einer Leberschädigung zusammenhängen. Beim Scharlach ist die Urobilinogenprobe in etwa zwei Dritteln der Fälle positiv gefunden worden; sie scheint mit der Schwere der Symptome in einem gewissen Zusammenhange zu stehen[3]. Der bekannte Charlottenburger Stoffwechselpathologe FRITZ UMBER empfiehlt, die Urobilinogenurie zur Differentialdiagnose zwischen Scharlach und scharlachartigen Exanthemen zu verwenden. Bei Masern ist die Reaktion sehr selten, ebenso bei Diphtherie und Dysenterie. Häufig ist sie dagegen beim Typhus sowie bei der kruppösen Pneumonie zur Zeit der Lösung der Lungeninfiltrate. Vielleicht[4] handelt es sich dabei um eine Kombination zweier Faktoren: einerseits um eine Hepatitis parenchymatosa, andererseits aber um die massenhafte Auflösung roter Blutkörperchen, die sich bei der roten Hepatisation in der Lunge angehäuft hatten und nunmehr bei ihrer Auflösung die Bildung überreichlicher Mengen von Gallenfarbstoff in der Leber und von Urobilin im Darme provozieren.

Frage der Regeneration von Urobilin zu Bilirubin.

Völlig dunkel ist die Frage, ob nicht der Kreislauf des Urobilins noch einen tieferen physiologischen Sinn habe und ob nicht vielleicht (s. o.) eine Regeneration zu Gallenfarbstoff[5] oder etwa gar zu rotem Blutfarbstoff möglich sei. Von vornherein ist das sicherlich nicht abzuweisen, doch wissen wir leider nichts Positives darüber. Ich gestehe, es widerstrebt ein wenig meiner Empfindung, daß der Organismus mit den kostbaren Hämatinskeletten, die sich ja auch noch im Urobilin anscheinend wohlerhalten vorfinden, so verschwenderisch umgehe und sie nutzlos verschleudere. — Aber schließlich ist ja die Natur oft genug verschwenderisch und ein Professor der physiologischen Chemie tut vielleicht Unrecht daran, seine eigenen, ihm durch die Segnungen der »Besoldungreform« anerzogenen Sparsamkeitsbegriffe einer so reichen Dame, wie es Mutter Natur ist, aufdisputieren zu wollen.

Extraenterale Urobilinbildung.

Interessant ist schließlich auch noch die Frage, ob wirklich alles Urobilin nur durch Bakterienwirkung im Darme entsteht und ob nicht vielleicht doch auch die Leber in eigener Regie Urobilin zu produzieren vermag. Im allgemeinen scheint dies[6] ja sicherlich nicht der Fall zu sein. So ist die Urobilinurie bei Gallensteinerkrankungen durch vorübergehende Leberinsuffizienz bedingt. Ist aber der Ductus choledochus völlig durch einen Stein verschlossen, so daß gar keine Galle in den Darm gelangen kann, so findet man im Harne reichlich Gallenfarbstoff, aber kein Urobilin oder Urobilinogen. Dieses tritt sofort wieder auf, wenn man etwa per os

[1] SCHILLER und ORNSTEIN (II. Frauenklinik Wien, Zeitschr. f. Geburtsh. 1925, Bd. 89, S. 352) haben bei Untersuchung eines Materiales von 200 Fällen in 80% derselben Urobilinogenurie beobachtet.
[2] A. ADLER, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 140, S. 132.
[3] SARNINGHAUSEN, Med. Klinik 1920, S. 1204.
[4] Nach HILDEBRANDT.
[5] Nach STEENSMA, Dissert. Amsterdam 1918.
[6] Nach FISCHLER, FROMHOLDT, HANSEN u. A.

Galle in den Darm einführt. Es ist nun aber kürzlich behauptet worden[1], daß Urobilin auch in der Fistelgalle einer Patientin gefunden worden sei, bei der überhaupt keine Galle mehr in den Darm gelangen konnte. Doch ist dieser Befund nicht unwidersprochen geblieben[2]. Auch haben wir ja schon früher gehört, daß, wie französische Autoren[3] gefunden haben, bei Hunden mit Thirry-Vella-Fisteln nach Verschluß des Ductus choledochus der im Blute gestaute Gallenfarbstoff anscheinend direkt von der Darmschleimhaut in das Lumen der abgeschlossenen Darmschlinge hinein abgesondert werden kann.

Sie sehen also, daß alle diese Dinge recht schwierig und noch immer nicht ganz eindeutig sind.

---

1) Adler l. c.
2) Barrenscheen und Weltmann.
3) Roger und Binet. Brulé et Spilliaert (Ann. de med. 1921, Vol. 9.)

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

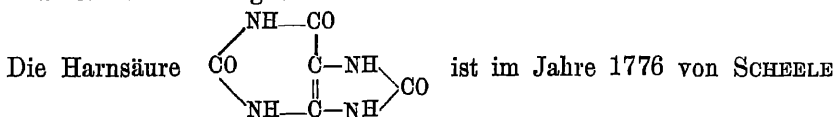
LII. Vorlesung.

Physiologie des Purinstoffwechsels.

Nachdem wir uns im Verlaufe der letzten Vorlesungen mit der stickstoffhaltigen Endprodukten des Eiweißstoffwechsels beschäftig haben, betreten wir nunmehr die geheimnisvolle Welt des Purinstoffwechsels. Bevor Sie sich jedoch meiner Führung anvertrauen, möchte ich Sie noch besonders auf eines aufmerksam machen: Die Summe der hier vorliegenden Beobachtungen ist eine so ungeheuere, daß kein ehrlicher Mensch, selbst wenn er jahrelang sich mit nichts anderem beschäftigen würde, behaupten dürfte, er sei bis auf den tiefsten Grund der Materie gedrungen und könne derselben vollkommen gerecht werden. Wie vermessen wäre es, wenn ich, der ich auf diesem Gebiete nicht dauernd weile, es vielmehr auf unserer weiten Wanderung einfach durchquere, hier mit dogmatischen Feststellungen um mich werfen wollte. Beachten Sie also wohl, daß ich nichts anderes versuchen will, als mir ein Bild dieser Welt von Erscheinungen, soweit ich sie mit redlichem Bemühen verstanden und aufgefaßt habe, zurechtzulegen und sodann vor Ihnen aufzurollen und vergessen Sie ja nicht, daß sich dieses Bild für andere Augen anders präsentieren würde. Schließlich ist es gutes Menschenrecht, die Dinge der Außenwelt mit eigenen Augen anzusehen; nur muß man sich stets darüber im klaren sein, daß es sich dabei um eine subjektive Betrachtungsweise handelt. Dies also zur Einleitung.

Chemische Eigenschaften der Harnsäure.

Zunächst aber wollen wir uns mit dem chemischen Verhalten[1]) der Harnsäure ein wenig vertraut machen.

```
                 NH—CO
                /    |
Die Harnsäure  CO    C—NH\
                \    ||   >CO
                 NH—C—NH/
```

ist im Jahre 1776 von SCHEELE im Harne entdeckt worden. Sie kann z. B. aus Schlangenkot oder Guano durch Kochen mit Natronlauge und Fällen mit Salzsäure leicht gewonnen werden. Sie ist schwer löslich in Wasser und unlöslich in Alkohol und Äther. Sie kristallisiert in rhombischen Täfelchen und nimmt im unreinen Zustande die Gestalt von Wetzstein- und Tonnenformen an. Da die Harnsäure kein Karboxyl enthält, trägt sie ihren Namen eigentlich zu Unrecht. Sie verhält sich aber wie eine zweibasische Säure, da zwei der an Stickstoffatomen haftenden Wasserstoffatome durch Metall-

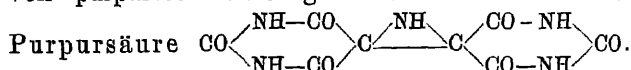
---

[1]) Ausführliches über **Chemie der Purinkörper:** W. WIECHOWSKY in Neubauer-Huppert, Analyse des Harnes, 11. Aufl. 1913, S. 904ff. — K. KAUTZSCH und J. SCHMIDT in Abderhaldens Arbeitsmeth. 1924, Abt. I, Teil 4, S. 886—917. — Biochem. Handlexik. 1911, Bd. 4, S. 1093—1130.

ionen vertretbar sind. Sie ist löslich in Kali- und Natronlauge und bildet »neutrale« und »saure« Salze, aus deren Lösungen die Harnsäure auf Zusatz von Salzsäure in Form eines weißen Niederschlages ausfällt. Charakteristisch ist die Schwerlöslichkeit des *Ammoniumsalzes*. Aus einer Lösung von harnsaurem Alkali fällt auf Salmiakzusatz Ammoniumurat aus. Auch die *Erdalkali- und Schwermetallverbindungen* sind durchwegs schwer löslich.

Die Harnsäure wird mittelst eines Gemenges von Magnesiamixtur und ammoniakalischer Silberlösung als gelatinöses *Silbermagnesiaurat* gefällt. Kupfersulfat unter Zusatz von Natriumbisulfit als Reduktionsmittel fällt *Cuprourat*. — Die Harnsäure offenbart ihren basischen Charakter, indem sie durch *Phosphorwolframsäure* (bräunlicher Niederschlag) und andere Basenfällungsmittel niedergeschlagen wird. Mit Phosphorwolframsäure und einem Überschusse von Natriumkarbonat entsteht eine schöne, tiefblaue Färbung, welche eine kolorimetrische Bestimmung der Harnsäure ermöglicht.

Die Harnsäure zeigt ein deutliches *reduktives Vermögen*. Unter geeigneten Bedingungen kann sie auch *Fehlingsche Lösung* (nicht aber alkalische Wismutlösung) reduzieren und unter Umständen zu Täuschungen bei der Zuckerprobe im Harne Anlaß geben. In viel überzeugenderer Weise kann man aber das reduzierende Vermögen der Harnsäure veranschaulichen, wenn man ein Filtrierpapier mit Silbernitratlösung befeuchtet und eine Lösung von Harnsäure in Soda darübergießt. Durch Silberabscheidung entsteht ein schwarzer Fleck.

Die hochberühmte *Murexidprobe* wird in der Weise angestellt, daß man einige Körnchen Harnsäure mit einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure abraucht: es hinterbleibt ein gelber Rückstand, der sich vom Rande her rötet. Läßt man von der Seite her Natronlauge zufließen, so entsteht eine blauviolette Färbung, mit Ammoniak jedoch eine prachtvoll purpurrote Färbung. Das Murexid ist das Ammoniumsalz der *Purpursäure* $CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\\NH-CO\end{array}\right\rangle C\overset{NH}{\text{——}}C\left\langle\begin{array}{l}CO-NH\\CO-NH\end{array}\right\rangle CO.$

Bei der *Oxydation* von Harnsäure in saurer und alkalischer Lösung treten zahlreiche Abbauprodukte auf:

Allantoïn $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\quad H_2N\\ \qquad\quad\; |\\NH-CH-NH\end{array}\right\rangle CO,$$

Uroxansäure $$CO\left\langle\begin{array}{l}\qquad\quad COOH\\ \qquad\quad\;\; |\\NH-C——HN\\ \qquad\quad\;\; |\\NH_2\;\; COOH\;\; H_2N\end{array}\right\rangle CO,$$

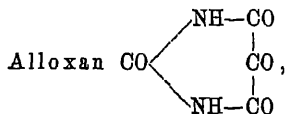
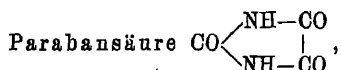
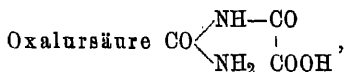
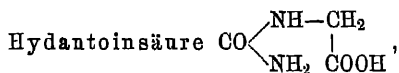
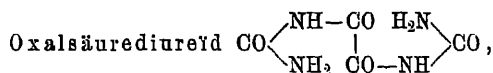
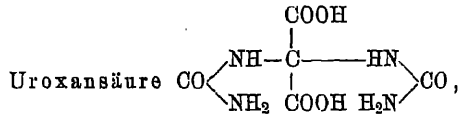
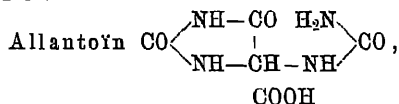
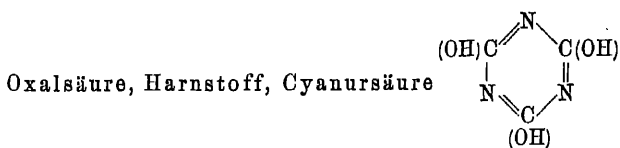
Oxalsäurediureïd $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\quad H_2N\\ \qquad\quad |\\NH_2\;\; CO-NH\end{array}\right\rangle CO,$$

Hydantoinsäure $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CH_2\\ \qquad\; |\\NH_2\;\; COOH\end{array}\right.,$$

Oxalursäure $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\\ \qquad\; |\\NH_2\;\; COOH\end{array}\right.,$$

Parabansäure $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\\ \qquad\;\; |\\NH-CO\end{array}\right.,$$

Alloxan $$CO\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\\ \qquad\;\; |\\ \qquad\; CO,\\ \qquad\;\; |\\NH-CO\end{array}\right.$$

Oxalsäure, Harnstoff, Cyanursäure (OH)C=N–C(OH)=N–C(OH)=N (ringförmig)

und viele andere Produkte[1]).

Quantative Bestimmung der Harnsäure.

Ich möchte Ihnen die wichtigsten Methoden der Harnsäurebestimmung[2]) wenigstens in ihren Prinzipien mit wenigen Worten andeuten.
Als die genaueste, allerdings auch langwierigste Methode muß wohl noch immer das altbewährte Verfahren von ERNST LUDWIG und SALKOWSKI gelten. Die Harnsäure wird mit Magnesiamixtur und ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt, der Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die Harnsäure mit Salzsäure abgeschieden, gewogen oder mit Permanganat titriert. Nach HOPKINS-WÖRNER wird die Harnsäure durch Sättigung des Harns mit Salmiak als Ammoniumsalz abgeschieden; nach Zerlegung mit verdünnter Salzsäure wird mit Permanganat titriert. — Nach FOLIN-SCHAFFER wird mit Ammoniak gefällt, die Fällung mit Ammonsulfatlösung ausgewaschen und in schwefelsaurer Lösung mit Permanganat titriert. — Nach FOLIN-WU wird die Harnsäure mit Silberlaktat als Silbersalz abgetrennt, der Niederschlag wird mit Cyannatrium in Lösung gebracht und (nach Zusatz von Bisulfit und Natriumkarbonat) mit einem Phosphorwolframsäurereagens[3]) versetzt. Die nunmehr infolge Reduktion dieser letzteren auftretende prächtig blaue Färbung wird kolorimetriert. — BENEDICT und FRANKE arbeiten statt mit Phosphorwolframsäure mit Arsenwolframsäure usw. — Nach den beiden letzterwähnten Prinzipien kann man die Harnsäure auch in sehr kleinen Blutmengen bestimmen[4])

Auch eine Bestimmung der Harnsäure auf jodometrischem Wege ist wiederholt versucht worden[5]). Ich selbst habe gemeinsam mit JOSEFA URBACH und PAUL WERMER[6]), ein Verfahren ausgearbeitet, das die jodometrische Bestimmung der Harn-

---

[1]) H. BILTZ und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. 1920, Bd. 53; Journ. f. prakt. Chemie 1923, Bd. 106, S. 103. — L. PIAUX, Bull. Soc. Chim. biol. 1925, Bd. 7, S. 443, s. dort die umfangreiche **Literatur.**

[2]) **Literatur:** HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Chemische Analyse, 9. Aufl. 1924, S. 709—716.

[3]) Nach FOLIN und DENIS durch Kochen von wolframsaurem Natron mit Phosphorsäure bereitet. — Vgl. auch FOLIN und MACALLUM, BENEDICT und HITCHCOCK.

[4]) Die Harnsäurebestimmung im Blute sowie in Organen bietet schon darum erhebliche Schwierigkeiten, weil ihr eine Enteiweißung vorangehen muß. Nun wird aber die Harnsäure sehr leicht von kolloidalen Niederschlägen mitgerissen und die Resultate können daher, je nach der Art des Enteiweißungsverfahrens, z. B. mit Trichloressigsäure, Uranylazetat oder Chlorzink stark voneinander abweichen. — Auch scheint das Blut außer der Harnsäure noch irgendeine andere unbekannte Substanz zu enthalten; welche mit dem Wolframsäure-Reagens eine blaue Färbung gibt und die Resultate fälscht. SLOSSE, COHEN-TERVAERT, Arch. Néerland. Phys. 1918, Vol. 2. — GRIGAUT, Compt. rend. Soc. Biol. 1920. — HARPUDER, Ann. Soc. roy des Sc. médic. Bruxelles 1921. Zeitschr. exp. Med. 1923, Bd. 32. — HOLBROOK and HASKINS, Journ. Lab. Clin. Med. 1925, Vol. 11. — HUNTER, EAGLES, BULMER, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, 65. — Bei der kolorimetrischen Bestimmung nach JONESCO, BIBESCO und POPESCO (Bukarest, Journ. Pharm. Chimie 1926 (8), Vol. 3, p. 467) wird die blaue Phosphorwolframsäureverbindung der Harnsäure durch Ferrizyanid entfärbt.

[5]) A. RONCHÈSE, Journ. de Pharm. 1906, Vol. 23, p. 836.

[6]) O. FÜRTH, JOSEFA URBACH und P. WERMER, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 141, S. 236.

säure im Harne, nachdem sie als Ammoniumurat mit Hilfe der Zentrifuge abgetrennt worden ist, ermöglicht. Da das Verfahren nur eine geringe Harnmenge, wenig Zeit und keine besonderen Apparate (nicht einmal eine chemische Wage oder ein Kolorimeter) erfordert; dürfte dasselbe sich für klinische Zwecke eignen. Die Titration ergibt ausreichend konstante Verhältnisse, insofern $3^1/_2$ Atome Jod pro Molekül Harnsäure verbraucht werden[1]).

Meine Tochter WILHELMINE ELISABETH[2]) hat sich nun weiter bemüht, festzustellen, welchem stabilen Zustande diese Harnsäureoxydation unter Aufnahme von maximal $3^1/_2$ Atomen Jod pro Molekül denn eigentlich zustrebt. Es hat sich nun gegenüber älteren Angaben gezeigt, daß die Hauptmenge des ursprünglich in der Harnsäure enthaltenen Stickstoffs dabei in die Form von Harnstoff übergeht, nur ein Bruchteil des Stickstoffes tritt, einer Nebenreaktion entstammend, als Allantoïn auf. Oxalsäure und Alloxan treten dabei gar nicht, Ammoniak und Kohlensäure nur spurenweise auf.

Von den Eigenschaften der Purinbasen war schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. XI, S. 132) die Rede. Handelt es sich darum, Harnsäure neben Purinbasen zu bestimmen, so geht man nach KRÜGER-SCHMIDT derart vor, daß die Substanzen zunächst gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit niedergeschlagen werden. Die Fällung wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die Harnsäure mit Salzsäure niedergeschlagen. Sodann werden die Purinbasen mit ammoniakalischem Silber oder als Kupferoxydulverbindungen gefällt.

Exogene und endogene Harnsäurebildung.

Beginnen wir denn mit der Frage: Was wissen wir über den Ursprung der Harnsäure im Säugetierorganismus? Die Frage läßt sich ganz präzis folgendermaßen beantworten: Sie entstammt den freien und in Nukleinsäuren gebundenen Nukleinbasen, welche einerseits dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden (exogener Anteil), andererseits aber durch Zellkernzerfall oder durch andere Vorgänge innerhalb des lebenden Körpers aus dem Baumateriale derselben in Freiheit gesetzt werden (endogener Anteil[3])). Daneben dürfte auch Harnsäure synthetisch entstehen.

Über den Ursprung und die Menge der endogenen Harnsäure, welche im Harne bei purinfreier Kost auftritt, gehen die Ansichten noch immer weit auseinander. Die letztere scheint viel geringer zu sein, als man früher anzunehmen pflegte. Bei vegetativer Diät wurden sehr niedere Werte gefunden und bei fast stickstofffreier Diät sank diese Abscheidung noch auf die Hälfte ab[4]). Die Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost erscheint von Diurese, Stickstoffausscheidung, Harnazidität weitgehend unabhängig, abhängig dagegen von der Darmtätigkeit[5]) insofern während der ersten Stunden nach der Mahlzeit ein Anstieg bemerkbar ist[6]) — Es ist überraschend, daß die endogene Ausscheidung bei einer bestimmten Person innerhalb des langen Zeitraumes von 25 Jahren ganz konstant gefunden worden ist[7]);

---

[1]) Nach J. KREIDL, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1893 IIb, Bd. 102, S. 93.

[2]) WILHELMINE ELISABETH FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1925. Bd. 159, S. 130.

[3]) Die Erkenntnis dieses Zusammenhanges nimmt von den klassischen Untersuchungen, welche von HORBACZEWSKI im Jahre 1889 über die Harnsäurebildung in der Milzpulpa ausgeführt worden sind, ihren Ausgangspunkt; sie hat sich aus einer großen Anzahl von Untersuchungen, unter welchen diejenigen KOSSELS und seiner Schule, sowie die Forschungen von W. SPITZER, H. WIENER, W. WIECHOWSKY A. SCHITTENHELM, W. JONES, P. A. LEVENE, R. BURIAN und L. B. MENDEL und ihrer Mitarbeitern hervorragen, allmählich herauskristallisiert. — **Literatur über Harnsäurebildung aus Nukleinstoffen:** A. SCHITTENHELM und HARPUDER, Handb. d Biochem. 1925, Bd. 8, S. 585—600.

[4]) RAIZISS, DAKIN and RINGER, Journ of biol. Chem. 1914, Vol. 19, p. 473.

[5]) Arbeiten von WEINTRAUD, MAREŠ und SMETANKA.

[6]) H. F. HÖST, Nordisk Magazine 1917, Vol. 78. — Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 47 S. 277.

[7]) FAUSTKA (čech. Unw. Prag), Pflügers Arch. 1914, Bd. 155, S. 253.

das heißt doch wohl soviel, daß die Zellabnützung, allem wechselnden Freud und Leid des Menschendaseins zum Trotze, beim selben Individuum ihren Rhythmus im großen ganzen beibehält. Verschiedene Individuen verhalten sich in dieser Hinsicht sicherlich sehr verschieden. Daß bei der Absonderung von Nahrungssäften ebenso wie bei jeder anderen Organtätigkeit, Zellkerne zerfallen und Purinstoffe frei werden können, soll gewiss nicht bestritten werden[1]. Ebenso ist ganz einleuchtend, dass Proteine und Aminosäuren aus aufgenommener Nahrung, während sie eine »spezifisch-dynamische Stoffwechselwirkung« ausüben, auch gleichzeitig den Zellkernzerfall beinflussen mögen[2].

Immerhin ist die Frage der Herkunft endo- und exogener Harnpurine, nachdem allerdings ganze Ströme von Tinte für sie geflossen sind, immerhin so weit gediehen, daß sie (— und das ist immer ein gutes Zeichen —) eigentlich mit wenigen Worten erledigt werden kann. Wir wissen jetzt, daß der exogene Anteil der Harnpurine bei Säugetieren vom Gehalte der Nahrung an freien oder gebundenen Purinstoffen abhängt, wobei allerdings die weitere Umwandlung der Harnsäure, vor allem aber die bei den Säugetieren dominierende Allantoinbildung zu berücksichtigen ist (s. u.).

Was den endogenen Anteil der Harnpurine betrifft, wissen wir, daß die Purinbasen, welche beim Zellkernzerfall in irgendeinem Gewebe in Freiheit gesetzt werden, schließlich in Form von Harnpurinen zum Vorscheine kommen. Wir werden uns daher bemühen, uns von jeder einseitigen Auffassung fernzuhalten und weder die Leukozyten, noch die Muskeln[3], noch die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen oder Nieren für die endogene Harnsäurebildung ausschließlich verantwortlich machen, dieselbe vielmehr als den Ausdruck einer jederzeit und in allen Geweben sich vollziehenden Zellabnützung betrachten. Und eben weil dieser Abnützungs- und Zellmauserungsvorgang, so lange grobe pathologische Alterationen fernbleiben, ein sehr stetiger und regelmäßiger ist, wird die relative individuelle Konstanz des endogenen Harnpurinanteiles, die zuerst von R. Burian und H. Schur beobachtet, sodann von vielen Autoren bestätigt worden ist, verständlich. Wir werden auch ohne weiteres begreifen, daß der erhöhte Stoffwechsel des wachsenden Organismus, die künstliche Steigerung der Drüsentätigkeit durch Pilokarpin, vermehrter Zellzerfall durch Röntgenbestrahlung, endlich die mannigfachsten pathologischen Vorkommnisse, wie z. B. Phosphorvergiftung, Leberverödung, Ikterus, Ecksche Fistel, Fieber, Leukämie usw. die Menge endogener Harnpurine zu steigern vermögen[4]. Die Erkenntnis der Möglichkeit einer Purinsynthese auch beim erwachsenen Individuum (s. unten!) wird auch auf unsere Anschauungen über die endogene Harnsäure abfärben müssen.

Fermentativer Abbau der Nukleinsäuren zu Harnsäure.

Ich habe Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit (Bd. I, S. 131), auseinandergesetzt, daß der physiologische Zusammenhang der im Nukleinsäuremoleküle enthaltenen beiden Basen Adenin und Guanin mit dem Hypoxanthin, Xanthin und der Harnsäure durch folgendes Schema charakterisiert erscheint:

---

[1] Vgl. diesbezüglich Schittenhelm und Harpuder l. c. S. 603—605.

[2] Lewis, Doisy, Dunn, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 36, p. 1, 9. — C. W. Rose, ebenda 1921, Vol. 98. p. 563.

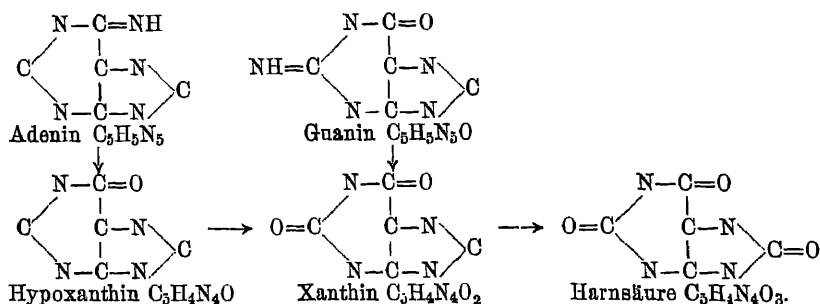
[3] Von den Purinbasen des Muskels war schon früher (XVII. Vorl., S. 219) die Rede.

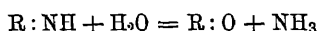
[4] Vgl. die Literatur Fürth, Probleme, Bd. 2, S. 151.

```
   N—C=NH             N—C=O
  /   |              /   |
 C    C—N\      NH=C    C—N\
  \   |   >C         \   |   >C
   N—C—N/             N—C—N/
```

Adenin $C_5H_5N_5$ Guanin $C_5H_5N_5O$

```
   N—C=O              N—C=O                N—C=O
  /   |              /   |                /   |
 C    C—N\   ——>  O=C    C—N\   ——>    O=C    C—N\
  \   |   >C         \   |   >C           \   |   >C=O
   N—C—N/             N—C—N/               N—C—N/
```

Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$ Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$.

Der Übergang des Adenins und Guanins in Hypoxanthin, bzw. Xanthin durch Austausch von Imidgruppen gegen Sauerstoffatome wird »Desamidasen« zugeschrieben, welche nach dem Schema

$$R:NH + H_2O = R:O + NH_3$$

wirksam sein müssen; JONES unterscheidet deren zwei als »Adenase« und Guanase. Bei der Umwandlung des Hypoxanthins in Xanthin und dieses letzteren in Harnsäure sind oxydative Fermente tätig (»Xanthoxydase«).

Im Blute scheinen Harnsäurevorstufen vorhanden zu sein. Man hat beim Stehen von defibriniertem Kaninchenblute die Bildung von Harnsäure in den Erythrozyten beobachtet [1]).

Man hat viel Mühe und Arbeit darauf verwandt, durch Organbreiversuche die Verbreitung derartiger Fermente bei verschiedenen Tiergattungen zu studieren [2]). Man hat sicherlich sehr recht, wenn man Zweifel daran äußert, ob alle hier erhaltenen Differenzen wörtlich zu nehmen sind und ob man, wenn man in einem Organe eines dieser Fermente vermißt, ohne weiteres berechtigt ist, mit dem Fehlen desselben auch in dem lebenden Organe zu rechnen. Doch können auch Untersuchungen in dieser Richtung unter Umständen gewisse Aufschlüsse gewähren. So ist es z. B. aufgefallen, daß in Organen des Schweines die »Guanase« in den Hintergrund tritt und daß Guaninzusatz zu Milz und Leberextrakten die bei der Digestion gebildete Xanthinmenge nur unbedeutend vermehrt, während Adenin glatt in Hypoxanthin umgewandelt wird. Es ist nun recht interessant, daß im normalen Schweineharne die Purinbasen über die Harnsäure überwiegen, und daß es ferner eine Krankheit gibt, die Guaningicht der Schweine, bei der die Harnsäure anscheinend vollständig aus dem Harne verschwindet, während sich (analog, wie bei der menschlichen Gicht die Harnsäure in den Geweben zur Ausscheidung kommt), Guanin in Muskeln, Knorpeln sowie in der Leber ablagert. Das Fehlen von »Guanase« scheint hier also die normale Bildung von Harnsäure, welche beim Schweine größtenteils weiter zu Allantoin abgebaut wird, zu verhindern.

Der chemischen Umformung der Purinbasen muß jedoch ihre Abspaltung aus dem Nukleinsäuremoleküle vorausgehen, welche sich bei mit der

---

[1]) ENGELHARDT (Moskau), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 182, S. 121.

[2]) Vgl. die übersichtliche Zusammenstellung der umfangreichen **Literatur** bei SCHITTENHELM und HARPUDER l. c. S. 583—594 — insbesondere die Arbeiten von W. JONES, SCHITTENHELM, ABDERHALDEN, P. A. LEVENE, LONDON, BURIAN, WIENER, WIECHOWSKI, ASCOLI, L. B. MENDEL, H. G. WELLS und ihrer Mitarbeiter.

Nahrung aufgenommenen Nukleinstoffen teilweise bereits im Darme vollzieht. Davon war schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. XI, S. 141) die Rede.

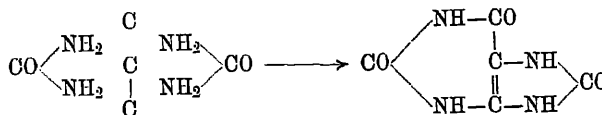
Die Aufspaltung der Nukleinsäuren ist offenbar ein komplizierter Vorgang. Man unterscheidet Nukleinasen, welche die Nukleinsäuren zu Nukleotiden (Typus Guanylsäure, zusammengesetzt aus Base + Kohlehydrat + Phosphorsäure) aufspalten; ferner Nukleotidasen, welche die Nukleotide zu Nukleosiden (Typus Guanosin, zusammengesetzt aus Base + Kohlehydrat) und Phosphorsäure spalten und schließlich Nukleosidasen, welche die Nukleoside in ihre beiden Komponenten sondern (vgl. Vorl. XI, S. 138—141). Welche ungeheuere Summe von Arbeit muss noch geleistet werden, ehe man imstande sein wird, die Wirksamkeit eines jeden einzelnen dieser Faktoren unter physiologischen und pathologischen Bedingungen scharf zu umgrenzen!

Man wird sich beispielsweise über die Frage der Spezifizität der einzelnen hier in Betracht kommenden Enzyme ins klare kommen müssen. So hat kürzlich DIXON[1]) im Laboratorium von HOPKINS die Frage der Spezifizität der Xanthinoxydase aus Milch geprüft. In Gegenwart von Methylenblau als »Wasserstoffakzeptor« erwiesen sich von 35 geprüften Substanzen nur Hypoxanthin, Xanthin und Adenin als oxydabel, sonst nur noch Aldehyde. In bezug auf die Natur des Wasserstoffakzeptors besteht keinerlei Spezifizität; man kann Methylenblau durch jede andere leicht reduzierbare Substanz ersetzen, z. B. durch Dinitrobenzol oder durch Jod[2]).

Synthetische Harnsäurebildung bei Vögeln und Reptilien.

Nachdem wir uns nunmehr über die oxydative Harnsäurebildung aus Nukleinstoffen einigermaßen klar geworden sind, müssen wir der Frage der synthetischen Harnsäurebildung unsere Aufmerksamkeit zuwenden. Wir wissen, daß der Hauptanteil des Stickstoffes, der von Säugetieren, Amphibien und Fischen als Harnstoff ausgeschieden wird, bei Vögeln, Reptilien sowie bei zahlreichen Wirbellosen in Form von Harnsäure zum Vorscheine kommt, die einer Synthese ihre Entstehung verdankt. Was ist uns über den Mechanismus einer solchen bekannt?

Der Aufbau des Harnsäureskelettes kann sich durch Anlagerung zweier Harnstoffreste an eine aus drei Kohlenstoffatomen zusammengesetzte Kette vollziehen:

```
          C                         NH—CO
    NH2       NH2                  /    |
CO<       C        >CO  ———>  CO<       C—NH
    NH2   |   NH2                  \    ||    >CO
          C                         NH—C—NH
```

In bezug auf die zur Harnsäuresynthese erforderlichen Harnstoffreste liegen ja die Dinge recht klar. Man kann nach den Untersuchungen von KNIERIEM, JAFFE und HANS H. MEYER sowie von SCHRÖDER (1877/78) nicht im Zweifel darüber sein, daß die Vogelleber imstande ist, aus Ammoniaksalzen, aus Aminosäuren, sowie aus Harnstoff Harnsäure zu bilden. HENRIQUEZ und ANDERSEN[3]) in Kopenhagen haben nun weiter in schönen Versuchen gezeigt, daß bei permanent-intravenöser Infusion am

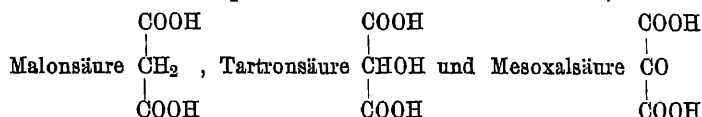
[1]) M. DIXON (Cambridge), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 703.

[2]) Modernen Anschauungen entsprechend besteht die Tätigkeit derartiger oxydativer Fermente darin, daß sie Wasser spalten: $H_2O = H_2 + O$. Bei Gegenwart eines Wasserstoffakzeptors (z. B. Methylenblau, das unter Entfärbung reduziert wird) wird das O für Oxydationen frei.

[3]) HENRIQUEZ und ANDERSEN (Kopenhagen), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 92, S. 21.

lebenden Truthahne Harnstoff nicht, wie man erwarten könnte, zu Harnsäure umgewandelt wird; wohl aber ist dies beim Ammoniumazetat der Fall. Die Vorstellung, dass auch im Organismus der Vögel, genau so wie bei Säugetieren, der Eiweißstickstoff zunächst zu Ammoniak verbrannt, das Ammoniumkarbonat sodann zu Harnstoff umgeformt, und daß dann, vielleicht im statu nascendi, erst sekundär eine Synthese zweier Harnstoffreste mit einem Dreikohlenstoffkomplexe sich vollzieht, vermag uns völlig zu befriedigen.

Was hat es nun mit diesem Dreikohlenstoffkomplexe für eine Bewandtnis? Seit drei Jahrzehnten, seitdem MINKOWSKI seine berühmten Gänse entlebert hat, konnte man in den Büchern lesen, es sei die Milchsäure, die diese Rolle spiele. Dann hat man versucht, dieser mit der

Malonsäure $\begin{matrix} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$, Tartronsäure $\begin{matrix} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{matrix}$ und Mesoxalsäure $\begin{matrix} COOH \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{matrix}$

Konkurrenz zu machen. Viel ist bei all der Mühe nicht herausgekommen [1]. Wir wissen auch heute noch nicht, wie die Sache sich verhält. Auch wenn die Leber ohne Zusatz von fremden Substanzen durchblutet wird, bildet sie immer Harnsäure; Zusatz von milchsaurem Ammon ist darauf ohne besonderen Einfluß [2].

Synthetische Purinbildung bei Säugetieren und Menschen.

Daß der wachsende Organismus die Neubildung von Nukleinsäuren und ihrer Bausteine der Purinbasen fertig bringt, ist für den menschlichen Säugling [3], ebenso wie für das Ei des Huhnes und des Seidenspinners längst erwiesen. — Ebenso konnte man die Purinneubildung im Hungerstoffwechsel des Lachses, den seine Muskulatur das Material zum Aufbau seiner Geschlechtsorgane liefert (vgl. Vorl. XI, S. 141), feststellen.

Daß aber auch im Organismus des erwachsenen Menschen und Säugetieres eine synthetische Harnsäurebildung vor sich gehen könne, ist zwar seinerzeit von HUGO WIENER behauptet, aber allgemein abgelehnt worden. Ich will mich nicht gescheiter machen, als ich bin: auch ich habe so wenig daran geglaubt wie die anderen, trotzdem verschiedene Literaturangaben [4] den Gedanken an einen solchen Vorgang bereits nahegelegt hatten. Erst die in meinem Laboratorium ausgeführten Analysen von GUSTAV KOLLMANN [5] haben mich eines Besseren belehrt. Dieser beobachtete ein 26jähriges Mädchen von blühendem Aussehen, das, bis auf einen ausgeheilten Lungenspitzenprozeß, ganz gesund war und 50 Tage mit sehr purinarmer Kost ernährt worden war. Man wußte ja längst, daß Menschen, auch wenn sie purinfrei ernährt werden, nicht aufhören Harnsäure zu produzieren und hatte eben diese endogene Harnsäure aus-

---

1) Arbeiten von KOWALEWSKI und SALASKIN, H. WIENER, S. LANG, E. FRIEDMANN und H. MANDEL u. a.

2) M. GLAESEROW, Dissert. Berlin 1913, Jahresber. f. Tierchemie 1913, S. 409.

3) Nach E. MÜLLER und H. STEUDEL (Berlin, Arch. f. Kinderheilk. 1926, Bd. 78, S. 41) scheiden Säuglinge pro Kilo viel mehr Harnsäure aus als Erwachsene. Die bei purinarmer Milchnahrung eliminierten Harnsäuremengen sollen zum großen Teile aus dem Materiale abgestoßener Darmepithelien herstammen.

4) HIRSCHFELD, SCHREIBER und WALDVOGEL, BURIAN und SCHUR, HAUVEL und UMBER; vgl. die Literatur bei KOLLMANN.

5) G. KOLLMANN (Abteilung f. physiol. Chemie und med. Abteilung Prof. GUSTAV SINGER, Rudolfspital Wien). Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 123, S. 235.

schließlich auf »Zellmauserung« bezogen. KOLLMANN fand aber bei einer Zunahme von fast 4 Kilo Körpergewicht eine Mehrausscheidung von 15 g Harnsäure über das mit der Nahrung aufgenommene Purinquantum, welches nicht durch Abbau von kernhaltigem körpereigenem Zellmaterial ausreichend erklärt werden konnte. Wäre das Plus auf Kosten liquidierter Muskelsubstanz, die ja die Hauptmenge des lebenden Körperprotoplasmas ausmacht, gegangen, so hätte das Mädchen 7½ Kilo Muskelsubstanz abbauen und sehr wahrscheinlich zum mindesten einen ebenso großen Gewichtsverlust erleiden müssen. Da sie aber 4 Kilo zugenommen hatte, war eine synthetische Neubildung von Purinsubstanzen im Organismus außerordentlich wahrscheinlich geworden.

Dieser Befund ist seitdem auch durch andere Befunde gestützt worden. So nimmt ROSE[1]) an, Purine könnten aus Arginin und Histidin, zusammen mit Produkten des intermediären Kohlehydratabbaues synthetisiert werden. Allerdings beziehen sich diese Beobachtungen auf junge Ratten.

Jedoch auch bei erwachsenen Ratten, die nach vorausgegangenem Hunger mit Zucker, Stärke und Kasein wieder aufgefüttert worden waren, hat man eine Neubildung von Purinen aus der Relation Zellkerne: Plasma angenommen[2]). — Aber auch beim erwachsenen Hunde kommt man anscheinend ohne die Annahme einer Purinsynthese nicht aus, wenn man die Ausscheidung des Allantoins, zu dem hier die Hauptmenge der Harnsäure weiteroxydiert wird, in Rechnung zieht. Wenn z. B. ein Hund bei Fleischfütterung im Mittel 0,22 g Harnsäure neben 2,50 g Allantoin ausgeschieden hat, so war dies mehr, als der Menge der mit dem Fleisch eingeführten Purinkörper entsprach. Wurde er aber nunmehr purinfrei (mit Milch und Brot) gefüttert, so schied er nicht etwa nur eine minimale Menge von Purinstoffen aus, vielmehr nicht weniger als vorher (0,43 Harnsäure + 2,35 Allantoin)[3]).

Wir werden dementsprechend die Möglichkeit einer Harnsäuresynthese im Organismus des erwachsenen Säugetieres und Menschen in Betracht ziehen und diesem neuen Sachverhalte sowohl in unseren physiologischen als auch in unseren pathologischen Anschauungen Rechnung tragen müssen.

Wir kommen nunmehr zu dem heikelsten und am meisten umstrittenen Teile des Harnsäureproblems, nämlich zu der Frage der Harnsäurezerstörung oder Urikolyse im Organismus.

Allantoin als Endprodukt des Purinstoffwechsels der Säugetiere

Jahrzehntelang wollte dieses Problem, trotz allen darauf verwandten Fleißes, nicht recht von der Stelle rücken, und zwar aus einem uns heute leicht verständlichen Grunde: weil nämlich die dominierende Stellung, welche dem Allantoin im Nukleinstoffwechsel der Säugetiere zukommt, völlig übersehen worden war. Erst von dem Augenblicke angefangen, wo WILHELM WIECHOWSKI der Stoffwechselforschung ein exaktes Verfahren der Allantoinbestimmung geschenkt und in einer Reihe sehr sorgfältiger Untersuchungen[4]) das Problem der Harnsäurezerstörung im lebenden Organismus in zielbewußter Weise durchgearbeitet hatte, begannen die Nebel, welche diese Regionen bisher erfüllt hatten, sich zu lichten.

---

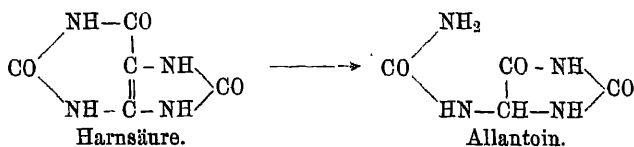
[1]) C. W. ROSE (Galveston) und Mitarb. Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 48, p. 563; 1925, Vol. 64, p. 325. — Fütterung von Ratten mit hydrolysiertem Kasein nach Ausfällung der Histidin-Argininfraktion: Abnahme des Allantoins im Harne.

[2]) R. TRUSZKOWSKI, Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 437.

[3]) LANGFELDT und HOLMSEN (Oslo), Biochem Journ. 1925, Vol. 19, p. 717, 724.

[4]) W. WIECHOWSKI (Labor. J POHL, Prag, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 9, S. 247, 295; 1907, Bd. 11, S. 109. Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S 185. Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 431, vgl. dort die **Literatur über Urikolyse!**

Nachdem die Tatsache, daß überlebende Säugetierorgane Harnsäure zu zerstören vermögen, schon durch zahlreiche Untersuchungen[1]) festgelegt worden war, stellte WIECHOWSKI fest, daß die Harnsäure dabei vollständig zu Allantoin oxydiert wird, ohne irgendeine weitere Zersetzung zu erfahren:

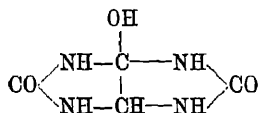
```
     NH—CO                            NH2
    /    |                           /
CO       C-NH\            ———→  CO        CO-NH\
    \    ||    >CO                  \     |      >CO
     NH-C-NH/                        HN—CH—NH/
   Harnsäure.                          Allantoin.
```

Daß es sich dabei wirklich um die Nachahmung eines physiologischen Vorganges handelt, ergibt sich ohne weiteres aus der Tatsache, daß, wie auch aus vielen Beobachtungen hervorgeht[2]), bei daraufhin genau untersuchten Säugetieren (Hund, Katze, Kaninchen, Schwein, Rind), die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen dem Allantoin gegenüber gänzlich in den Hintergrund tritt.

Neue Durchströmungsversuche an Säugetierlebern unter Zusatz von Harnsäure und Purinbasen, die von SCHITTENHELM ausgeführt worden sind, haben 45—70 % der möglichen Allantoinausbeute ergeben. Die Urikolyse wird durch Ammoniakzusatz gesteigert[3]).

Chemisches Verhalten und Bestimmung des Allantoins.

Amphibien bauen Harnsäure zu Allantoin ab.. Von den Fischen verhalten sich die Selachier wie die Amphibien; den Teleostiern aber scheint die »Urikase« zu fehlen[4]).

Das Allantoin, dem auch die symmetrische Formel

```
            OH
            |
      NH—C——NH\
CO<         |      >CO
      NH—CH—NH/
```

zugeschrieben wird, ist seinerzeit von VAUQUELIN und LASSAIGNE in der Allantoisflüssigkeit der Rinder aufgefunden worden. Daher der Name. Es kristallisiert in farblosen Prismen. Zum Unterschiede von der Harnsäure gibt es nicht die Murexidreaktion und fällt auch nicht auf Salzsäurezusatz aus seinen Lösungen aus. Auch fällt es weder mit Phosphorwolframsäure, noch mit Silberazetat, wohl aber mit ammoniakalischer Silberlösung; der Niederschlag ist im Überschusse von Ammoniak löslich. Auch alkalische Quecksilberazetatlösung fällt.

Da das Allantoin ein Glyoxyldiureïd ist und hydrolytisch leicht zu Harnstoff und Glyoxylsäure zerfällt, kann es durch die letztere nach dem Prinzip von HOPKINS (s. Vorl. 1, S. 11) leicht nachgewiesen werden: eine

---

[1]) STOKVIS, CHASSEVANT und RICHET, ASCOLI, JACOBY, SCHITTENHELM, BURIAN, AUSTIN, ALMAGIA, WIENER. Vgl. H. M. VERNON, Ergeb. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S. 168.

[2]) SCHITTENHELM, ABDERHALDEN, UNDERHILL, L. B. MENDEL u. a.

[3]) A. SCHITTENHELM und CHROMETZKA, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1927, Bd. 162, S. 187, 203. — Unter gewissen Bedingungen steigt und fällt die Harnsäurezerstörung in Geweben proportional der Konzentration des durch fixes Alkali jeweilig in Freiheit gesetzten Ammoniaks. Per os eingeführtes Allantoin wurde von Hunden nicht weiter abgebaut. Wenn aber zwei Menschen von je 3 g per os eingeführten Allantoins weniger als die Hälfte im Harne ausgeschieden haben, so beweist das doch wohl nichts anderes, als dass die Substanz durch die Darmbakterien teilweise zerstört worden ist.

[4]) PRZYLECKI, Arch. intern. de Physiol. 1926, Vol. 26, p. 33.

Allantoinlösung, mit einigen Tropfen stark verdünnter Indollösung versetzt und mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, gibt einen violettroten Farbenring. Es ist dies dieselbe Reaktion durch die der Indolkern im Eiweißmolekül nachgewiesen wird[1]).

Das WIECHOWSKIsche Allantoinbestimmungsverfahren[2]) beruht darauf, daß aus dem Harne zunächst alle durch Phosphorwolframsäure, Bleiessig und Silberazetat fällbaren Substanzen beseitigt, das Allantoin sodann nach sorgfältiger Neutralisation durch Quecksilberazetat unter Zusatz von Natriumazetat niedergeschlagen wird. Beim Tierharn kann man nun den N-Gehalt des Niederschlages direkt bestimmen; die mitgefällten Verunreinigungen sind so gering, daß sie gegenüber den relativ großen Allantoinmengen analytisch kaum in Betracht kommen. Anders dagegen liegen die Verhältnisse bei den an sich sehr geringen Allantoinmengen des Menschenharnes: Hier ist die einfache N-Bestimmung im Niederschlage unbrauchbar und es erwies sich die Zwischenschaltung reinigender Prozeduren notwendig, um die Abscheidung und Wägung des Allantoins in Kristallform zu ermöglichen.

HANDOVSKY[3]) titriert zum Schlusse das Allantoin, indem er dasselbe mit einem bekannten Überschusse von Quecksilberazetat fällt und das Quecksilberplus, das in Lösung verblieben ist, durch Titration mit Rhodanammonium bestimmt.

Eine Allantoinlösung wird bei der Harnstoffbestimmung nach Mörner-Sjöquist (s. o. Vorl. 46) quantitativ mitbestimmt[4]), nicht aber beim Ureaseverfahren. Man hat daher daran gedacht, die Differenz der N-Werte, welche beide Bestimmungen liefern, einfach als Allantoin-N in Rechnung zu setzen. Doch ist das nicht ohne weiteres angängig[5]).

CHRISTMAN fällt den Harn mit Phosphorwolframsäure und Bleiazetat und das Filtrat mit Quecksilberazetat. Der allantoinhaltige Quecksilberniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Allantoin mit schwacher Lauge zu Harnstoff und Oxalsäure aufgespalten. Die letztere kann als Kalziumverbindung gefällt und titrimetrisch mit Permanganat bestimmt werden[6]).

Urikolyse im Säugetierorganismus.

Parenteral verabreichte Harnsäure wird von Hunden und Kaninchen vollständig und zwar zum allergrößten Teile als Allantoin und nur zu einem geringen Teile als Harnsäure ausgeschieden[7]). Jedoch auch verfütterte Thymusnukleinsäure wird im Hundeorganismus nach SCHITTENHELM[8]) derart gespalten, daß weitaus die Hauptmenge (93—97%) der darin enthaltenen Purinstoffe als Allantoin zum Vorscheine kommt und nur die wenigen restlichen Prozente sich auf Harnsäure und Purinbasen verteilen. Ähnliche Zahlen hat auch mein Schüler W. HIROKAWA[9]) bei Nukleinsäureverfütterung am Hunde erhalten, wenngleich dabei die Purinkörper nicht ganz restlos im Harne zum Vorschein kamen. Ebenso erscheinen auch beim Schweine[10]) nach Nukleinsäureverfütterung die Purine größtenteils in der Allantoinfraktion. Auf Grund dieser (durch zahlreiche ältere

---

1) W. MORSE, Proc. Soc. Exp. Biol. 1926, Vol. 23. p. 632.

2) W. WIECHOWSKI, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 11, S. 121. — Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 446.

3) H. HANDOVSKY, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 90.

4) R. PODUSCHKA, Arch. f. exper Pathol 44. — SCHÖNDORFF, Pflügers Arch. Bd. 62.

5) Vgl. F SERIO. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 142, S 450.

6) CHRISTMAN (Ann. Arbor Journ of biol. Chemie 1926, Vol. 70, p. 173. — Reine Allantoinslösungen geben Ausbeuten von 95—100%. Durch Zusatz von Harnsubstanzen werden die Werte allerdings verschlechtert.

7) **Literatur über Urikolyse beim Säugetiere:** SCHITTENHELM und HARPUDER l. c. S. 588—589 und 601—602).

8) A SCHITTENHELM. Zeitschr. f physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 80.

9) W. HIROKAWA, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 431. (Unter Leitung von O. v. FÜRTH.)

10) A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 53.

Befunde[1]) über Umwandlung von Harnsäure und Nukleinsubstanzen in Allantoin ergänzten) Beobachtungen ist WIECHOWSKI durchaus berechtigt, das Allantoin als Endprodukt des Harnsäurestoffwechsels anzusehen und anzunehmen, daß neben dem Allantoin keine anderen Produkte (weder Oxalsäure, noch Glykokoll, noch Harnstoff) aus dem intermediären Harnsäurestoffwechsel der Säugetiere hervorgehen[2]). SCHITTENHELM hat überlebende Lebern von Hunden und Kaninchen stundenlang mit harnsäurehaltigen Lösungen durchströmt und darin bis 95% der zugesetzten Harnsäure als Allantoin sicherzustellen vermocht[3]). — Weitere Versuche englischer Autoren[4]) am Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenpräparate bestätigen die Annahme, daß die tierische Leber imstande ist, Harnsäure zu oxydieren.

Es ist so auch ohne weiteres verständlich, wieso das Allantoin (als Endprodukt des normalen vitalen Abbaues von Nukleoproteiden und Nukleinsäuren) auch beim Abbaue solcher durch Vergiftungen mit Protoplasmagiften (Hydrazin, Hydroxylamin, Semikarbazid), sowie bei der Autolyse zum Vorschein kommt, wie dies von BORISSOW, sowie von J. POHL und seinen Mitarbeitern vielfach beobachtet worden ist[5]).

In welchen Organen sich die Umsetzung von Harnsäure zu Allantoin vollzieht, ist unbekannt; daß dies nicht etwa ausschließlich in der Leber geschieht, beweisen Beobachtungen an Hunden mit ECKscher Fistel[6]).

Während parenteral eingeführte Nukleinsäure vom Säugetierorganismus anscheinend quantitativ umgesetzt wird, ist dies bei verfütterter Nukleinsäure durchaus nicht immer der Fall. So kommt bei Kaninchen unter diesen Umständen nur die Hälfte oder weniger von dem Basenstickstoffe als Allantoin im Harne zum Vorschein. Die einfache Erklärung dafür dürfte nach WIECHOWSKI in dem Umstande zu suchen sein, daß im alkalischen Darminhalte anscheinend auch bereits ohne Dazwischentreten von Bakterien, sicherlich aber unter Mitwirkung solcher eine weitgehende Allantoinzersetzung stattfindet. Jenseits der Darmwand ist das Allantoin dagegen ein beständiges Produkt[7]).

Verteilung der Purine im Harne.

Während beim Menschen das Allantoin ganz in den Hintergrund tritt und sich auf wenige Prozente der Purinkörper im Harne beschränkt, finden wir beim Hunde 97% der Harnpurine in Form von Allantoin. Sind aber die Grenzen zwischen Mensch und Säugetier wirklich so haarscharf gezogen? Das ist nun doch nicht der Fall! Fürs erste verhalten sich die anthropoiden Affen (Orang, Schimpanse) ganz wie Homo sapiens. Sie führen keine nachweisbaren urikolytischen Fermente in ihren Geweben; ihre Organe vermögen unter Bedingungen, wobei eine Hundeleber Harnsäure völlig zerstört, keine Harnsäure zu spalten[8]). Schon alle niederen Affen ver-

---

1) SALKOWSKI, MINKOWSKI, TH COHN, L. B. MENDEL u. a.

2) Das gilt für Säugetiere, nicht aber für alle Tierformen. Nach ST. J. PRZYLECKI (Arch. intern. de Physiol. 1925, Vol. 24, p. 238) wird beim Frosche die Harnsäure allerdings zu Allantoin abgebaut, dieses aber durch ein spezifisches Ferment »Allantoinase« weiter zu Harnstoff, Ammoniak, Oxalsäure gespalten, wozu die Gegenwart von Sauerstoff erforderlich ist

3) Vgl. SCHITTENHELM und HARPUDER l. c. S. 589.

4) GREMALS and BODO, Proc. Roy. Soc. Serie B, 1926, Vol. 100, p. 336.

5) E ABDERHALDEN, E. S. LONDON und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd 61. S. 413.

6) **Literatur:** W. WIECHOWSKI, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd 9, S. 306.

7) LEVENE and MEDIGRECEANU, Amer Journ. of Physiol. 1911, Vol. 27, p. 438. — TAYLOR and ADOLPH. GIVENS, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18.

8 H. GIDEON WELLS and CLADWELL, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18, p. 157. — WIECHOWSKI, Prager Med. Wochenschr. 1912, S. 377.

halten sich ganz anders, scheiden aber immer noch viel Purin-N in Form von Harnsäure und Purinbasen aus. Ähnlich verhalten sich aber anscheinend manche Herbivoren, sowie das Opossum. Bitte, werfen Sie einen Blick auf folgende Tabelle[1] über die prozentische Verteilung der Purine im Harne:

	Allantoin %	Harnsäure %	Purinbasen %
Mensch	2	90	8
Affen (exkl. Anthropoiden)	66	8	26
Hund	97	2	1
Schaf	64	16	20
Opossum	76	19	5

Nach Versuchen meines Laboratoriums[2] entfallen im Kaninchenharne
bei Grünfütterung auf Allantoin-N 4,4% und Harnsäure-N 1,1%
» Milchdiät » » 3,4% » » 0,4%.

Sonderbarerweise zeichnet sich der dalmatinische Zughund seinen andern Hundekollegen gegenüber dadurch aus, daß er neben Allantoin viel Harnsäure ausscheidet[3]. Wie er zu dieser Ehre kommt, vermag ich Ihnen nicht mitzuteilen.

Besteht eine Urikolyse beim Menschen?

Die Frage, ob eine Urikolyse beim Menschen existiert oder nicht, ist eine der allerschwierigsten und heikelsten dieses Forschungsgebietes[4]. Wiechowski, dem sich auch andere Forscher wie Thannhauser, Gudzent, Steudel angeschlossen haben, leugnet jegliche Harnsäurezerstörung beim Menschen, während Schittenhelm und Brugsch die Möglichkeit betonen, daß ein erheblicher Teil der Harnsäure im intermediären Stoffwechsel einer Spaltung unterliegen könne. Der letztgenannte[5] hat angenommen, daß eine Harnsäurezerstörung im Ausmaße von mindestens 10—20% der ausgeschiedenen Menge stattfinde. Schittenhelm hat ganz frische menschliche Lebern mit harnsäurehaltigen Lösungen zusammen mit Eigenblut durchströmt und eine starke Harnsäureabnahme in der Durchströmungsflüssigkeit festgestellt[6]. Muß das aber notwendigerweise eine Harnsäurezerstörung bedeuten? Doch wohl nicht! Es könnte sich vielleicht auch um eine Abwanderung von Harnsäure aus dem Blute in die Gewebe handeln. Wir wissen, das sich erhebliche Harnsäuremengen in der Leber und in den Nieren[7], in Knochen und Knorpeln abzulagern vermögen. Nun, dann müßte man sie doch in den Geweben wiederfinden! Gewiß! Doch müssen Sie sich das auch nicht ganz einfach vorstellen. Die Bestimmung einer so schwerlöslichen höchst adsorptionsfähigen Substanz, wie es die Harnsäure ist, in Geweben, ist auch keine ganz einfache Sache! — Läßt sich nun die Sache durch die

---

1) Hunther and Givens, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18.
2) F. Serio, Biochem. Zeitschr. 1823, Bd. 142, S. 440.
3) C. R. Benedict, Journ. of labor. and clin. Med. 1916, p. 17. — H. G. Wells, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 35.
4) Vgl. die kritische Erörterung der älteren Literatur: O. Fürth, Probleme II, 1913, S. 158—164. Bez. der neueren Literatur vgl. Schittenhelm und Harpuder l. c. S. 588—589, 612—614 und Zeitschr. f. exp. Med. 1922, Bd. 27, S. 43.
5) Brugsch in Kraus-Brugsch. Spez. Pathol u. Ther. 1919.
6) Aus 2½ Liter Durchströmungsflüssigkeit sollen 20—25% der Harnsäure (etwa 150—170 mg) verschwinden.
7) So hat O. Folin gefunden, daß, wenn man einem Hunde 100 mg Harnsäure als Lithiumsalz intravenös injiziert, die Nieren anschwellen, rund, hart und glänzend werden und sich mit Harnsäure anreichern. Sie scheiden aber die Harnsäure nicht etwa im Harne aus, sondern geben sie später anscheinend wieder an das Blut zurück.

Einführung genau bekannter Harnsäuremengen ins reine bringen? Mit der Zufuhr per os läßt sich nicht viel anfangen. Es kommt dabei meist weniger als die Hälfte der Harnsäure im Harne zum Vorschein; doch kann sicherlich ein großer Teil davon den Darmbakterien zum Opfer gefallen sein. Aber auch die subkutane Injektion ist nicht eindeutig. Wenn z. B. THANNHAUSER nach subkutaner Injektion von Nukleosiden beim Menschen eine annähernd quantitative Ausscheidung der Purine als Harnsäure gefunden hat, wirft SCHITTENHELM dagegen ein, »die Harnsäureausscheidung nach subkutaner Injektion von Nukleosiden sei kaum verwertbar; es treten danach Fieber und Leukozytose, auch Infiltrate auf, die auf den Purinstoffwechsel alle von steigerndem Einflusse sind, so daß eine Berechnung des Stoffwechselverbrauchs überhaupt kaum mehr möglich ist«.

Bleibt also eigentlich nur die intravenöse Injektion. Auch hier findet sich häufig ein erhebliches Defizit in der Harnsäureausscheidung.

FOLIN[1]) hat normalen Menschen 20 mg Harnsäure pro Kilo in Form des Lithiumsalzes intravenös beigebracht, die gut vertragen worden sind. Es wurden davon 30—90%, im Mittel 50% im Harne ausgeschieden. Die Ausscheidung dauerte 1—4 Tage, wobei der Harnsäurespiegel im Blute langsam zur Norm absank. — Das sieht also wirklich wie eine Urikolyse aus. Der Einwand aber, daß die fehlende Harnsäure in die Gewebe gewandert und dort deponiert worden sei, läßt sich beim lebenden Menschen wohl kaum widerlegen. Auch ist der Nachweis urikolytischer Fermente in menschlichen Organen tatsächlich niemals gelungen. Die Behauptung, daß Anurie beim Menschen keine Anhäufung von Harnsäure in den Organen zur Folge habe, ist von GIDEON WELLS widerlegt worden[2]).

Wir tappen hier also, trotz aller Bemühungen noch im Dunkeln. PINCUSSEN[3]) resumiert dahin, daß beim Menschen die Dinge recht unklar liegen; anscheinend, meint er, gehen Prozesse der Harnsäurebildung, Harnsäurezerstörung und Harnsäureretention nebeneinander her; ein Teil des Harnsäurestickstoffes erscheine als Harnstoff und Ammoniak im Harne.

Ich meine also, wir müssen einstweilen objektiverweise die Frage einer Urikolyse im intermediären Stoffwechsel des Menschen als eine offene betrachten. Mag sein, daß die scheinbare Urikolyse doch nichts anderes ist, als Speicherung in den Organen.

Sollte sich die Annahme von BRUGSCH[4]) bestätigen, daß erhebliche Harnsäuremengen, statt in den Harn in die Galle übergehen können, in den Darm gelangen (»enterotropische Harnsäure«) und dort der bakteriellen Zerstörung anheimfallen, so würde dies vielleicht die Annahme einer Urikolyse überflüssig machen.

Nach THANNHAUSERS[5]) neuen Arbeiten sind alle bisherigen Versuche, ein urikolytisches Ferment beim Menschen nachzuweisen fehlgeschlagen.

---

1) O. FOLIN und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 60, p. 361.
2) H. G. WELLS. Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 26.
3) PINCUSSEN, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 5, S. 537.
4) TH. BRUGSCH und ROTHER, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 1495. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 143, S. 48.
5) Siehe J. THANNHAUSER (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1926, Bd. 156, S. 521.

Nach intravenösen Injektionen häuft sich Harnsäure in der Niere an. Die Annahme einer Harnsäureausscheidung in den Darm (enterotrope Quote nach BRUGSCH) wird von THANNHAUSER abgelehnt. — Auch PRZYLECKI[1]) stellt sich auf den Standpunkt, daß kein zwingender Beweis für eine Urikolyse beim Menschen besteht. Die menschlichen Gewebe enthalten keine Urikasen und unterscheiden sich in dieser Hinsicht von tierischen Geweben; auch Allantoin wird von menschlichen Geweben nicht angegriffen. Würden also größere (s. unten) Harnsäuremengen zu Allantoin abgebaut, so mußte das letztere in erheblichen Mengen im Harne zum Vorschein kommen, was nicht der Fall ist.

Einfluß verschiedener Faktoren auf die Harnsäureausscheidung.

Man hat unzählige physiologische Faktoren kennen gelernt, die eine Vermehrung der Harnsäure- bzw. Allantoinausscheidung bewirken[2]). Ohne hier genauer auf dieselben eingehen zu können, möchte ich Ihnen wenigstens einige derselben nennen. Da wäre zunächst die Piqûre[3]) zu erwähnen. Der Zuckerstich CLAUDE BERNARDS bewirkt nämlich beim Kaninchen gleichzeitig mit der Zuckerausschwemmung auch eine vermehrte Allantoinausschüttung (»Harnsäurestich«). — Vermehrte Harnsäure- bzw. Allantoinausscheidung ist ferner bemerkt worden: Nach Adrenalin, das, wie wir gehört haben, sympathische Nervenendigungen in der Leber reizt; ferner nach Reizung des parasympathischen Nervensystems durch Pilokarpin, Physostigmin oder Cholin. Während nach Beibringung diuretisch wirksamer Mittel, wie Koffein und Theobromin eher die Tendenz zu einer Vermehrung der Bluthamsäure und einer Herabsetzung der aktiven Ausscheidung der Purinstoffe durch die Niere zu bestehen scheint[4]), während auch Kalksalze[5]) einschränkend wirken, bewirkt Salizylsäure, vor allem aber die Phenylchinolinkarbonsäure (von der noch in der nächsten Vorlesung die Rede sein soll, eine vermehrte Ausschwemmung. Ähnlich wirkt Röntgenbestrahlung von Leber und Milz[6]), vor allem aber, wie schon vorhin erwähnt, alles, was den Zellzerfall steigert, wie Gifte und Schädlichkeiten aller Art, Fieber u. dgl. Kost mit hohem Proteingehalte fördert bei purinfreier Kost die Harnsäureausscheidung, während Überschwemmung mit Kohlehydrat und Fett nicht den gleichen Effekt hat[7]); es dürfte dies mit der »spezifisch-dynamischen Wirkung« zusammenhängen.

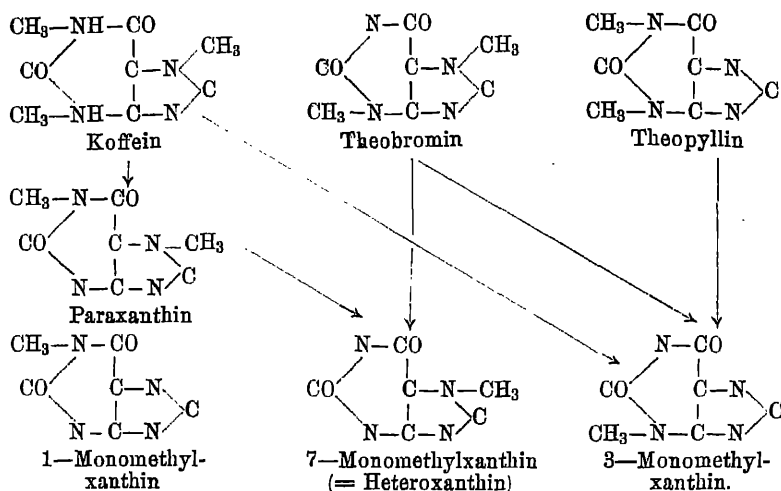
R. ABLs Anschauungen.

Im Interesse der Objektivität möchte ich eine von R. ABL[8]) verfochtene revolutionäre Lehre nicht mit Stillschweigen übergehen. Der Genannte hat im Jahre 1913 Untersuchungen mitgeteilt, denen zufolge am Bauchfenstertiere und am Menschen das stark harnsäurevermehrende Atophan ebenso wie nukleinsaures Natron oder eine Thymusmahlzeit eine exzessive Hyperämie und Hypersekretion des Darmes verursachen. Es ergab sich ein gewisser Parallelismus zwischen Darmdurchblutung und Drüsenfunktion im Pfortadergebiete einerseits, der im Harne ausgeführten Harnsäuremenge andererseits. ABL gelangt nun dazu, den oxydativen Übergang von exogenen Purinkörpern in Harnsäure ganz zu leugnen und alle die unzähligen Beobachtungen, welche die Grundlage dieser Lehre bilden, aus einer pharmakodynamischen Reizwirkung von Purinstoffen auf den Darm erklären zu wollen. Der »endogene« Harnsäurewert sei ein physiologischer Minimalwert, der einem Minimum der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen entspreche. — Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Normalschwankungen der endogenen Harnsäure etwa 20—30% betragen können, ist demgegenüber von anderer Seite her gel-

1) PRZYLECKI (Warschau), Bull. Soc. Chim. biol. 1926, Vol. 8, p. 804.
2) SCHITTENHELM und HARPUDER l. c. S. 608—611.
3) E. MICHAELIS (Freiburg i./B.), Zeitschr. f. exp. Med. 1913, Vol. 14.
4) CLARK and LORIMER (Berkeley), Amer. Journ. of Physiol. 1926, Vol. 77, p. 491.
5) LUBIENECKI, Arch. f. exp. Path. 1912, Bd. 68, S. 394.
6) J. BORAK (Wien), Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstr. 1923, Bd. 31, S. 298.
7) LEOPOLD, BERNHARD and JACOBI, Amer. Journ. of diseases of Children Vol. 27, p. 243. — RONAS, Ber. 1924, Bd. 27, S. 341.
8) R. ABL, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1913, S. 187. — 1914, S. 605. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 74, S. 119.

tend gemacht worden, daß weder Abführmittel eine unausbleibliche Mehrausscheidung, noch aber Stopfmittel eine regelmäßige Minderausscheidung von Harnsäure zur Folge haben[1]. — Ich habe immerhin den Eindruck, daß aus der neuartigen, ungewohnten Betrachtungsweise des ganzen Gebietes sich manche nützliche Anregung, vor allem aber die Notwendigkeit neuerlicher strenger kritischer Prüfung mancher Teilfragen ergeben wird.

Methylierte Purinderivate.

Neben den typischen Purinbasen findet sich noch eine Reihe methylierter Purinderivate in kleinen Mengen im Harne, welche dem im Kaffee und Tee enthaltenen Koffein, Theobromin und Theophyllin entstammen[2]. Nachstehendes Schema mag Ihnen den Zusammenhang anschaulich machen, wobei ich, ebenso wie ich es früher getan habe, der Übersichtlichkeit halber Wasserstoffatome und doppelte Bindungen weglasse:

Es scheint, daß die Entmethylierung aber noch weiter gehen und daß es schließlich bis zur Bildung von Harnsäure und Allantoin kommen kann, daher das Verbot von Kaffee, Tee und Schokolade bei Aufstellung einer Gichtdiät immerhin berechtigt erscheint, wenngleich die Methylxanthine eher die Purinfraktion als die Harnsäure des Harnes vermehren dürften. Im Harne eines Menschen, der sich des Kaffee- und Teegenusses vollständig enthalten hatte, wurden die Methylderivate des Xanthins gänzlich vermißt, nicht aber das Epiguanin

N—CO
(NH)C< C—N<CH_3 >C ,
N—C—N

welches als Guaninderivat keinem der bekannten Purinstoffe des Kaffees und Tees entstammen kann. Vielleicht haben wir es hier mit einem Beispiele jener Methylierungsvorgänge im Organismus zu tun, von denen bereits bei früherer Gelegenheit die Rede war. Die Entmethylierung der methylierten Xanthinderivate ließ sich auch bei Organbreiversuchen direkt nachweisen.

---

[1] W. ANDREE und H. WENDT (Hamburg), Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 107, S. 50. — GUDZENT, MAASE und ZONDEK (Zeitschr. f. klin Med. 1918, Bd. 86) konnten für manche Abführmittel (wie Senna, Magnesiumsulfat, Frangula) ABLs Beobachtungen bestätigen, nicht aber für Rizinusöl.

[2] Die Natur derselben ist einerseits durch die Synthesen EMIL FISCHERS, andererseits aber insbesondere durch die Untersuchungen von ROST, ALBANESE, BONDZINSKI und GOTTLIEB, SALOMON, KRÜGER, J. SCHMIDT und SCHITTENHELM ausreichend klargestellt worden. **Literatur:** SCHITTENHELM und HARPUDER l. c. S. 617—620.

Neuere Untersucher haben einen Anstieg der Bluthamsäure nach Zufuhr von Koffein und Theobromin beobachtet[1]). Nach Koffein und Theophyllin wurde eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung, nach Theobromin zwar keine solche, wohl aber eine Zunahme der Purinbasen im Harne festgestellt[2]).

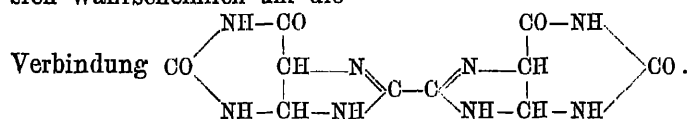
Werfen wir nunmehr noch einen vergleichend-physiologischen Streifblick auf die Verbreitung der Purinstoffe bei niederen Tierformen[3]).

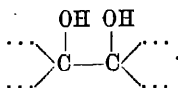
Vergleichend-Physiologisches.

Da sehen wir denn die Harnsäure in ungeheuerer Verbreitung als wesentliches Exkretionsprodukt bei zahlreichen Echinodermen, Würmern, Muscheln, Gastropoden, Zephalopoden, Krustazeen, Arachnoiden, Myriopoden, Insekten, Reptilien und Vögeln auftreten. Wir gewinnen ganz entschieden den Eindruck, daß das Auftreten von Harnstoff als dominierendes Exkretionsprodukt in der Natur sozusagen einen Ausnahmefall darstellt, der sich, soweit wir bisher wissen, auf Menschen, Säugetiere, Amphibien und Fische beschränkt.

Daneben stoßen wir bei vergleichend-physiologischer Betrachtung stellenweise auf das Guanin. Gewisse Würmer, die Kapitelliden, entleeren die guaninhaltigen Konkretionen ihrer Exkretbläschen nicht nach außen, vielmehr in die Haut, wodurch eine gelbe Pigmentierung zustande kommt. Man hat ferner das Guanin in den Exkrementen von Spinnen und den Harnkonkrementen von Schnecken (neben Harnsäure) und in der »grünen Drüse« des Flußkrebses angetroffen. In der Harnflüssigkeit von Kopffüßlern (Octopus) habe ich Guanin vermißt, an seiner Stelle aber Hypoxanthin in nicht unerheblichen Mengen angetroffen. Auch die irisierenden Silberschuppen mancher Fische enthalten[4]) Guanin.

Von großem Interesse ist die Entdeckung des ausgezeichneten englischen Biochemikers HOPKINS[5]), derzufolge die Harnsäure eine wichtige Rolle beim Aufbau gewisser Flügelfarbstoffe von Schmetterlingen spielt. Der gelbe Flügelfarbstoff des Zitronenfalters (»Xanthopterin«) gibt die Murexidreaktion und ist von HOPKINS seinerzeit als Harnsäurederivat erkannt worden. Nach H. WIELAND[6]) handelt es sich wahrscheinlich um die

```
             NH—CO                      CO—NH
           /    |                        |    \
Verbindung CO    CH——N              N——CH     CO .
           \    |     \            /   |    /
             NH—CH—NH  >C——C<  NH—CH—NH
```

Das weiße Flügelpigment des Kohlweißlings (»Leukopterin«) dagegen ist anscheinend eine ähnliche, jedoch hydroxylierte Verbindung[7])

```
       OH OH
  ...\  |  |  /...
      >C——C<
  .../        \...
```

1) CLARK und LORMIER (Berkeley Univ.), Amer. Journ. of Physiol. 1926, Vol. 77, p. 491.

2) MYERS and WARDELL (Jowa), Physiol. Kongr. Stockholm, Skandin. Arch. 1926.

3) **Näheres und Literatur:** O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Phys. der niederen Tiere, Jena 1903.

4) Wie ALBRECHT BETHE gefunden hat.

5) F. G. HOPKINS, Phil. Transact. London 1894, Vol. 186, p. 661.

6) H. WIELAND und CL. SCHOPF (Freiburg i. B.), Ber. d. d. chem. Ges. 1925, Bd. 58, S. 2178.

7) CL. SCHOPF und H. WIELAND (München), ebenda 1926, Bd. 59, S. 2667.

LIII. Vorlesung.

Pathologie des Purinstoffwechsels. Konkrementbildungen in den Harnwegen.

Nachdem wir versucht haben, uns den gegenwärtigen Stand der Lehre vom normalen Purinstoffwechsel zurechtzulegen, können wir nunmehr daran gehen, uns ein Bild von dem Wesen der Gicht, wie sich dasselbe zur Zeit für unsere Augen präsentiert, zu konstruieren. Ich muß mich dabei naturgemäß auf eine Formulierung der physiologisch-chemischen Grundfragen beschränken und Sie in bezug auf alle Einzelheiten, vor allem aber auch in bezug auf die klinischen Symptome, die pathologisch-anatomischen Befunde und die mit der Therapie dieser Krankheit zusammenhängenden Fragen auf die neueren Monographien verweisen[1]).

Die Anschauungen über das Wesen dieser rätselhaften Stoffwechselanomalie sind so sehr im Wechsel begriffen, daß es dem Biochemiker nicht ganz leicht fällt, in der Erscheinungen Flucht den ruhenden Pol zu finden. Als solchen glaube ich die Tatsache der Harnsäureretention im Blute der Gichtiker bezeichnen zu dürfen. Es gibt zwar auch heute noch ernsthafte Leute, die im Zweifel darüber sind, ob die Harnsäure, deren lokale Ablagerungen das Bild der Gicht ja anatomisch charakterisieren, wirklich als die »Materia peccans« der Gicht gelten dürfe und ob sie nicht nur eine nebensächliche und sekundäre Rolle spiele. Zum Mindesten aber hat die von GARROD im Jahre 1848 festgestellte Tatsache, daß das Blut von Gichtikern zu Zeiten reicher an Harnsäure sei, als das Blut normaler Menschen, nunmehr doch glücklich dreiviertel Jahrhunderte überdauert. Das primitive Verfahren GARRODS (— bei seiner »Fadenprobe« wird im Blutserum nach Säurezusatz das bei längerem Stehen erfolgende Auskristallisieren der Harnsäure an eingelegten Fäden, die sich allmählich mit glitzernden Kristallen bedecken, demonstriert —) hat moderneren Methoden Platz gemacht. Doch konnten auch neuere Beobachter, wie z. B. KLEMPERER, MAGNUS-LEVY, BRUGSCH, NUKEDA[2]), UMBER[3]) die Grundtatsache, daß die Harnsäure im Blute der Gichtiker

Harnsäurevermehrung im Blute der Gichtiker

[1]) H. WIENER, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 377—432. — O. MINKOWSKI. Die Gicht. Wien 1903 (in Nothnagels Handbuch d. spez. Pathol.). — W. EBSTEIN. Die Natur und Behandlung der Gicht, 2. Aufl. 1906. — C. v NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsel. 2. Aufl. 1907, Bd 2, S 138—188. — F UMBER, Lehrbuch der Ernähr. u. d. Stoffwechselkr., 3. Aufl. 1925, S. 374—500. — A. SCHITTENHELM und HARPUDER, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 620-626. — L. KREHL, Pathol. Physiol, 9. Aufl. 1918, S. 174—190 — R. FEULGEN und FRIEDA FEULGEN-BRAUNS, Biochemie in Einzeldarst. XI, Borntraeger 1923.

[2]) J. NUKEDA, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 11, S. 40.

[3]) UMBER, l. c. S. 381.

gewöhnlich vermehrt angetroffen wird, bestätigen; bemerkenswerterweise gilt dies nach BRUGSCH und SCHITTENHELM[1]) auch für purinfrei ernährte Gichtiker; es kann sich also die Harnsäureanhäufung im Blute auch unabhängig vom Umsatze der Nahrungsnukleine als Folge abnormer Schicksale der beim Gewebszerfalle auftretenden endogenen Purinstoffe einstellen.

Nun ist man aber sehr bald darauf gekommen, daß die Harnsäurevermehrung im Blute die Gicht als solche noch lange nicht zu erklären vermag. Denn eine ganz analoge Harnsäurevermehrung ist auch in anderen Fällen angetroffen worden, die mit der Gicht nicht das Mindeste zu tun haben: Nach dem Genusse von an Nukleinstoffen reicher Nahrung (z. B. Thymus) ist eine alimentäre Urikämie beobachtet worden; eine Urikämie endogenen Ursprunges kommt bei der Leukämie, sowie auch bei der Pneumonie zustande, zur Zeit, wo, gleichzeitig mit dem Exsudate, zellige Elemente massenhaft zur Resorption gelangen. Ferner im Fieber, bei Bleivergiftung, nach Beibringung von Salizylsäure, Pilokarpin und kolloidalen Metallen. Schließlich hat man eine Retentionsurikämie bei gestörter Nierenfunktion, also bei chronischen Nierenaffektionen aller Art und ihrem Folgezustande, der Urämie beobachtet[2]).

Man hat schweren Gichtikern gelegentlich Harnsäurelösungen intravenös injiziert und dennoch keine akuten Schmerzanfälle auszulösen vermocht[3]). Man hat andererseits nach Atophandarreichung den Harnsäuregehalt des Blutes stark vermindert gefunden und dennoch gleichzeitig schwere akute Gichtanfälle einsetzen gesehen[4]). Das alles spricht doch sehr gegen die alte Theorie, daß der akute Gichtanfall eine unmittelbare Folge einer Harnsäureübersättigung des Blutes sein soll.

Wohl aber ist die Annahme gerechtfertigt, daß beim Gichtiker doch der Harnsäuregehalt des Blutes vielfach höher gefunden wird als in der Norm[5]).

Wenn nun die Harnsäure im Blute der Gichtiker vermehrt ist, kann dies entweder durch einen vermehrten Zufluß oder durch einen verminderten Abfluß derselben bedingt sein.

Frage der erhöhten Harnsäurebildung oder verminderten Harnsäurezerstörung.

Lange Zeit hindurch hat die erstere Möglichkeit im Vordergrunde der Diskussion gestanden. Man hat vielfach das Wesen der Gicht in einem vermehrten Zerfalle

---

[1]) TH. BRUGSCH und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. exper. Ther. 1907, Bd 4, S. 438. — B. BLOCH (med Klinik Basel). Zeitschr. f physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 472. — TH. BRUGSCH (Klin. FR. KRAUS). Berl. klin. Wochenschr 1912, Nr. 34.

[2]) Ref. v. IZAR, Ann. di Clinica med. 1920, Vol. 10.

[3]) BASS und HERZBERG München, Arch. f. klin Med. 1916, Bd. 119.

[4]) DANIELS and CRUDDEN, Arch of intern. med. 1915, Vol. 15, p. 1046.

[5]) BASS und WIECHOWSKI (Wiener klin. Wochenschr 1912) fanden beim normalen, purinfrei ernährten Menschen 1—2 mg Ūr in 100 ccm Blut. — Nach AUTENRIETH und FUNK (München. Med Wochenschr. 1914, S 457) enthält normales Menschblut in 100 ccm im Mittel 2 mg Ūr, der Gichtiker dagegen 5 mg. — Höher sind die Angaben von STEINITZ (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd 90, S 108) und KOCHER (Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115, S. 380): bei purinfreier Kost normal 2—4 mg, Gicht 4 - 8 mg. — BRUGSCH fand beim Gichtiker 6—10 mg Mononatriumurat, unmittelbar vor dem Anfalle aber gar 10—20 mg. — UMBER (l c S. 381) schreibt: »Meine eigenen Erfahrungen haben mich belehrt, daß zwar in der Regel beim Gichtkranken eine endogene Hyperurikämie nachweisbar wird insoferne Werte von 4 mg in 100 ccm Blut nicht selten erheblich überschritten werden. Höchster beobachteter Wert 59 mg in 100 ccm. Indessen kann man auch beim Nichtgichtischen gar nicht selten Hyperurikämien finden und andererseits beim Gichtiker normale Werte.«

der Gewebsnukleine sehen wollen. Tatsächlich liegt aber für die Annahme eines vermehrten Zellzerfalls als eines primären Faktors der Gichtpathologie gar kein Anhaltspunkt vor. Auch wird eine regelmäßig vermehrte Phosphorausscheidung, welche mit einem vermehrten Nukleinzerfalle doch wohl Hand in Hand gehen müßte, bei der Gicht vermißt. Daß im Verlaufe der Gicht, ebenso wie bei so vielen anderen Erkrankungen, auch zeitweise ein erhöhter Gewebszerfall stattfinden kann, soll darum natürlich nicht geleugnet werden. Es tritt dies auch bei den sorgfältigen Beobachtungen über den Eiweißstoffwechsel bei der Gicht, die wir MAGNUS-LEVY verdanken, zutage. Es ist da vielfach von einem »toxogenen Eiweißzerfalle« im akuten Gichtanfalle die Rede und häufig sieht man dem erhöhten Eiweißzerfalle im Gichtparoxysmus eine Periode der N-Retention folgen. Häufig scheinen beim Gichtkranken auch Perioden der Stickstoffretention und des Stickstoffdefizites ziemlich regellos miteinander abzuwechseln und v. NOORDEN meint, »daß beim Gichtiker auch in anfallsfreien Zeiten (spezifische?) Gichtstoffe vorhanden sind, deren schädlicher Einfluß auf die Eiweißzersetzung sich bald mehr, bald weniger geltend macht, ähnlich wie es bei anderen chronischen Krankheiten auch der Fall ist[1].« Irgendeinen Grund, alle diese Dinge in den Vordergrund des ganzen Problemes zu drängen, vermag ich jedoch nicht zu sehen[2].

Wir haben also keinen Grund, die Ursache der Gicht in einer vermehrten oxydativen Harnsäurebildung zu suchen; noch viel weniger aber sicherlich in einer erhöhten synthetischen Harnsäurebildung; denn wir haben ja gesehen, daß eine solche zwar im Organismus der Vögel und Reptilien eine bedeutsame Rolle spielt; und wenn auch Veranlassung besteht, die Existenz eines solchen Vorganges im Säugetierorganismus anzuerkennen (siehe die vorige Vorlesung), so liegt doch vorläufig nicht der mindeste Anhaltspunkt dafür vor, daß dieser Vorgang bei der Gicht eine Rolle spiele.

Wenn also die Harnsäureanhäufung im Blute, welche die Gicht charakterisiert, nicht einer vermehrten Harnsäurebildung entstammt, ergibt sich logischerweise die Schlußfolgerung, daß die Harnsäureanhäufung im Blute mit einer erschwerten oder verlangsamten Elimination der Harnsäure einhergeht.

Eine solche Elimination der Harnsäure aus dem Blute könnte nun sicherlich durch eine oxydative Zerstörung derselben bedingt sein. Eine solche ist, wie wir gesehen haben, bei den darauf geprüften Laboratoriumsversuchstieren als ein normaler physiologischer Vorgang erkannt worden, der in einer Umwandlung der Harnsäure in Allantoin besteht. Anders dagegen beim Menschen, bei dem sich die letzterwähnte Umwandlung nur in ganz geringem Maße vollzieht. Hier tritt uns nun wiederum jene Frage entgegen, welche ich in der letzten Vorlesung eingehend erörtert habe. Ist die Harnsäure beim Menschen, wie WIECHOWSKI meint, ein Endprodukt des Stoffwechsels, oder wird sie, der Ansicht von BRUGSCH und SCHITTENHELM sowie von BURIAN entsprechend, beim Menschen zu einem gewissen Teile weiter, vielleicht bis zum Harnstoffe, abgebaut? Mir, für meine Person, scheint WIECHOWSKIS Beweisführung vollkommen einleuchtend und ich folgere, derselben entsprechend, daß das Wesen der Gicht nicht auf einem verminderten oxydativen Zerstörungsvermögen des Organismus der Harnsäure gegenüber beruhen kann, da ein solches in physiologischer Hinsicht beim Menschen überhaupt keine Rolle spielen dürfte. Es ist mir wohl bekannt, daß andere diese Dinge anders beurteilen; — aber, wie ich schon früher einmal sagte: Jeder Mensch kann nur mit seinen eigenen Augen sehen und mit seinem eigenen Kopfe denken. Glücklicherweise kommt jedes natur-

---

[1] **Literatur über den Eiweißumsatz bei der Gicht:** K. v. NOORDEN, v. NOORDENS Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 139—143.

[2] Daß dagegen vermehrter Zellzerfall, wie er z. B. durch Röntgenbestrahlung künstlich hervorgerufen wird, bei einem Gichtiker den Harnsäuregehalt des Blutes in die Höhe zu treiben und dadurch Gichtanfälle provozieren kann, geht aus Beobachtungen von P. LINSER (Klinik ROMBERG, Therap. d. Gegenw. 1908, Bd 49, S. 159) hervor. – Gänzlich unaufgeklärt ist die Beobachtung aus UMBERS Laboratorium, derzufolge die Perioden der Harnsäureretention mit einer gesteigerten Glykokollausscheidung einhergehen sollen (UMBER l. c. S. 392—393).

issenschaftliche Problem früher oder später in ein Stadium, wo allen subjektiven uffassungen ein natürliches Ende gesetzt ist und der objektive Sachverhalt als etwas elbstverständliches erscheint.

Wenn es sich demnach, meiner Meinung entsprechend, bei der Gicht .cht um eine Verminderung der Harnsäurezerstörung handelt, bleibt gentlich nur noch eine Möglichkeit übrig: daß die Harnsäureausscheidung in irgendeiner Art und aus irgendeiner Ursache gestört ist.

Kurve der Harnsäureausscheidung im akuten Gichtanfalle.

In der Tat stoßen wir bei Durchsicht der Gichtliteratur auf zwei eihen von (wie es scheint mit ausreichender Sicherheit festgestellten) hänomenen, welche beweisen dürften, daß Exkretionsanomalien wirklich . der Pathologie der Gicht eine wichtige Rolle spielen: Ich meine das 1arakteristische Bild der Harnsäureausscheidungskurve im kuten Gichtanfalle, sowie die Tatsache der verschleppten Umetzung von Nukleinstoffen durch Gichtkranke.

Was zunächst die erstere Erscheinung betrifft, möchte ich hier FRIEDICH UMBER als klinischen Gewährsmann zitieren. Derselbe sagt in seinem ortrefflichen »Lehrbuche der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten« arüber folgendes: »Die Kurve der Harnsäureausscheidung beim urinfrei ernährten Gichtiker in Anfallszeiten ist so charakristisch, daß sie hohen pathognomonischen Wert hat. Die an und für ch schon tiefliegende endogene Kurve der Harnsäure sinkt, worauf bereits is hingewiesen hat, unmittelbar vor dem Gichtanfall noch tiefer hinab – anakritisches Depressionsstadium möchte ich das nennen –), hnellt dann unmittelbar nach dem Auftreten des Anfalles in die Höhe – Harnsäureflut nach E. PFEIFFER, der diese Tatsache zuerst konatierte —), erreicht am 2. oder 3. Tage ihren Höhepunkt, um dann wieder ich Abklingen des Anfalles in ein zweites, dem Anfall nachfolgendes ostkritisches Depressionsstadium herunterzusinken . . . . . Diese orm der endogenen Purinkurve kann zwar . . . . . durch häufig wiederehrende Anfälle entstellt werden, ist aber sonst so charakteristisch, daß e größte differentialdiagnostische Bedeutung hat[1].«

Protrahierter Nukleinumsatz der Gichtiker.

Neben der Tatsache der gestauten, im akuten Gichtanfalle gewissermaßen die Dämme durchbrechenden Harnsäureflut scheint ir die Erkenntnis einer Verschleppung des Nukleinumsatzes im erlaufe der Gicht einen der wichtigsten Fortschritte in bezug auf die athogenese dieser Stoffwechselanomalie zu bedeuten.

Durch zahlreiche Untersuchungen[2]) ist festgestellt worden, daß ein ichtiker auf Zufuhr purinhaltiger Nahrung mit einer verschleppten Harnureausscheidung reagiert; er wird seine überflüssige Harnsäure nicht, ie der normale Mensch, innerhalb kurzer Zeit los, sondern »verzettelt« e Harnsäureausscheidung über mehrere Tage. Es ist dies für den ichtiker so charakteristisch, daß man empfohlen hat, die Harnsäureisscheidungskurve nach Zulage einer bestimmten Menge von Nukleinsäure ır Nahrung für die Diagnose gichtischer Erkrankungen zu verwerten[3]).

---

[1]) F. UMBER, Lehrb. d. Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten, Berlin und Wien, 'ban und Schwarzenberg 1909, S 269, — 1925, S. 382.

[2]) VOGT, REACH. SOETBEER. KAUFMANN und MOHR. L POLLAK, BRUGSCH. HIRSCHEIN, LESSER, BLOCH. SCHITTENHELM, ROTKY u. a. Vgl. die **Literatur:** UMBER l. c. SCHITTENHELM und HARPUDER l. c.

[3]) H. v. HÖSSLIN und K. KATO (Med. Klin. Halle), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, 1. 99, S. 301.

Gicht und Nephritis.

Man hat nun daran gedacht, die Ursache der Harnsäurestauung in die Niere zu verlegen; man hat das häufige Zusammentreffen von Nephritis (insbesondere Schrumpfniere) und Gicht betont und darauf hingewiesen, daß sowohl Alkoholismus als Saturnismus in der Ätiologie beider Affektionen eine bedeutsame Rolle spiele. C. v. NOORDEN sagt in seiner wertvollen Gichtmonographie[1]) mit Recht, es gehe nicht an, den Tatsachen Gewalt anzutun und dort, wo kein anderes Zeichen auf Nephritis hinweist, eine »latente Nephritis« als Ursache der gichtischen Harnsäurestauung zu konstruieren. Abgesehen davon, daß tatsächlich auch die Niere eines Brightikers die ihr zugemutete Harnsäureausscheidung vielfach ganz gut bewältigt, liegt offenbar eine Verwechslung von Ursache und Wirkung vor, wenn man meint, die Nephritis erzeuge die Gicht; in Wirklichkeit ist zuweilen das Umgekehrte der Fall. Die neuerliche Annahme THANNHAUSERS[2]) einer renalen Ätiologie der Gicht — er hat eine Umsatzstörung der Purine nach Injektion von Nukleosiden vermißt — wird sowohl von UMBER als auch von SCHITTENHELM abgelehnt. Letzterer meint, daß, wenn die renale Hypothese ausreichend wäre, die meisten Nephritiker Gicht haben müßten, da sie immerhin häufig Harnsäure zurückhalten.

Harnsäureretention.

UMBER hat beobachtet, daß Gichtiker ihnen intravenös injizierte Harnsäure teils vollkommen zurückhielten, teils nur zum geringen Teile ausschieden, während der Gesunde unter gleichen Bedingungen die Harnsäure vollkommen eliminiert[3]). (Nur bei Menschen mit chronischer Bleivergiftung und schwerem Alkoholismus wurde eine ähnliche Retention beobachtet, also unter Umständen, welche, wenn nicht mit Gicht, so doch mit einer Disposition zu dieser vergesellschaftet sind[3])). Anscheinend scheidet auch ein Nierenkranker seine Harnsäure noch immer besser aus, als selbst der nierengesunde Gichtiker[4]). Beobachtungen[5]), die nach Verfütterung von Thymus an Gichtkranke weit weniger Harnsäure im Harne zum Vorschein kommen sahen, als bei Gesunden, scheinen mir ziemlich eindeutig zu sein; vor allem reden aber auch die akuten Gichtanfälle, die bei chronischen Gichtkranken durch Fütterung mit Thymus wiederholt ausgelöst worden sind und welche derartige Experimente nicht ganz unbedenklich erscheinen lassen, eine eindringliche Sprache[6]).

Affinität der Gewebe zur Harnsäure.

Wenn nun die Niere nicht die Schuld an der mangelhaften Purinausscheidung bei der Gicht trägt, so müssen wir dieselbe anderswo suchen. Ich meine, daß UMBER das Richtige getroffen hat, wenn er eine gesteigerte Affinität der Gewebe zu der Harnsäure für die mangelhafte Purinausscheidung im Harne, für die Retention der Harnsäure im Blut, Lymphe und Geweben (welche zu großen Harnsäuredepots im Körper führen kann) und für die Exazerbation der Gicht nach purinreicher Nahrung verantwortlich macht. »Die ganze Gicht lediglich aus der Schädigung des Nukleinsäureabbaues infolge Insuffizienz der denselben beherrschenden Fermente herleiten zu wollen«, sagt UMBER[7]), »wie SCHITTENHELM und

[1]) C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 164–165.

[2]) THANNHAUSER und Mitarbeiter, Verh. Kongr. f. innere Med. 1914. — Habilitationsschrift München 1918. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 91, S. 336. — Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 135.

[3]) F. UMBER und H. RETZLAFF (Altona), 27. Internisten-Kongreß Wiesbaden 1910, S. 346.

[4]) Vgl. TOLLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 53, S. 164.

[5]) Wie diejenigen von SCHMOLL, MAGNUS-LEVY, VOGT, REACH und BLOCH.

[6]) Der Abbau des Guanins und Adenins soll beim Gichtiker in höherem Grade gestört sein wie das Ausscheidungsvermögen für Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure (NEUSTADT, Klin. His Berlin, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 10, S. 296). — Von vier Gichtikern, welche je 1 g Adenosin oder Guanosin subkutan erhalten hatten, bekamen drei prompt nach der Injektion Gichtanfälle (THANNHAUSER l. c.).

[7]) F. UMBER, Lehrb. d. Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten 1909, S. 273.

ɜRUGSCH sich das vorstellten, ist nicht einleuchtend, ganz abgesehen davon, .aß WIECHOWSKI auf Grund seiner Beobachtungen über die Zersetzlichkeit .er Harnsäure im menschlichen Organismus eine nennenswerte Urikolyse .berhaupt nicht anerkennt. Vor allen Dingen wäre, wenn man die Retention ı den Geweben ablehnt, nicht zu verstehen, warum die Gichtischen nicht infach die infolge der angeblich verschlechterten Urikolyse sich anhäufende [arnsäure durch Mehrausscheidung wieder entfernen, genau so wie der ›eukämische seinen Überschuß an Harnsäure, der sich durch gesteigerten 'urinzerfall im Körper ansammelt, einfach durch vermehrte Ausfuhr komensiert. Es muß beim Gichtischen ein Moment vorhanden sein, as eine kompensatorische Harnsäureausscheidung unmöglich ıacht, und das ist eben die Retentionsbestrebung der Gewebe, urch die die Harnsäure in die Gewebe hineingezwungen wird.«

Es macht nun den Eindruck, daß dieses (früher wenig beachtete) Moment iner beim Gichtiker gesteigerten Affinität der Gewebe der Harnäure gegenüber[1]) dem Kerne des Gichtproblems näher steht, als z. B. ie Frage der Harnsäurebindung im Blute, welche so viel Staub aufewirbelt hat, und mit der wir uns jetzt auch notgedrungen ein wenig beɔhäftigen müssen.

In welcher Form ist die an sich im freien Zustande außerordentlich ɔhwer lösliche Harnsäure im Blute gelöst?

Alkaliverbindungen der Harnsäure.

Es liegt nun sicherlich am nächsten, daran zu denken, daß die Harnsäure als .lkaliverbindung gelöst im Blute zirkuliere. Welche Arten von Alkaliverbinıngen der Harnsäure kennen wir nun? Zunächst Verbindungen vom Typus des :ononatriumurates $C_5H_3N_4O_3 . Na$ und des Dinatriumurates $C_5H_2N_4O_3 . Na_2$, obei aber gleich zu bemerken ist, daß das leicht lösliche Dinatriumurat bei Gegenart der Blutkohlensäure nicht existenzfähig ist. Daneben ist auch noch die Existenz ɔn Verbindungen vom Typus $C_5H_3N_4O_3Na . C_5H_4N_4O_3$ angenommen worden. Es sind :ese Verbindungen als »Quadriurate« bezeichnet worden; logischerweise müßte die ezeichnung aber »Hemiurate« lauten. Dieselben sind auch als feste Lösungen von arnsäure in Monourat aufgefaßt worden.

Rolle von Alkaleszenzänderungen.

In der älteren Gichtpathologie hat die Vorstellung, daß die Abscheidung von Harnıure aus dem Blute in die Gewebe durch eine Alkaleszenzabnahme des Blutes der der Gewebssäfte bedingt sei, eine gewaltige Rolle gespielt. Trotzdem einer ɜr besten Kenner der Gicht, C. v. NOORDEN[2]), schon längst alles, was über die Wechselɜziehungen zwischen Blutalkaleszenz, lokalen Alkaleszenzänderungen der Gewebe und ichtischen Ablagerungen hypothetisiert worden ist, als »haltlos in der Luft schwebend« .ngestellt hat, wird es sicherlich noch sehr lange dauern bis die Ärzte ganz aufhören, ren Patienten glaubhaft zu machen, ihr Übel bestehe darin, daß ihr Blut allzu sauer ›i derart, daß nur das dauernde Trinken dieses oder jenen (nota bene an der Quelle ɜnossenen) alkalischen Wassers diese Säure zu tilgen vermöge. Leider geschieht es . der chemischen Physiologie des Stoffwechsels öfters, daß materielle Interessen der rkenntnis wissenschaftlicher Wahrheiten hemmend im Wege stehen. Bei dieser Gegenheit möchte ich darauf hinweisen, wie unsinnig das Bestreben ist, aus der Analyse .ner Harnprobe (sei es aus dem »Säuregrade« oder dem »Harnsäuregehalt« derselben) gendwelche Rückschlüsse auf die Diagnose der Gicht oder auf die Besserung oder erschlechterung dieses Zustandes zu ziehen. Dies kann nur (und auch dann nur mit el Kritik) durch eine lange Serie mühsamer quantitativer Untersuchungen bei purin-

---

[1]) Vgl. F. UMBER und K. RETZLAFF l. c. Eine verschleppte Ausscheidung der rate (»Uratohistechie«) kommt allerdings auch bei anderen Zuständen vor, wie ɜim Alter, der Tuberkulose und der Nephritis (GUDZENT, Klin. His, Berlin, Med. Klin.)20).

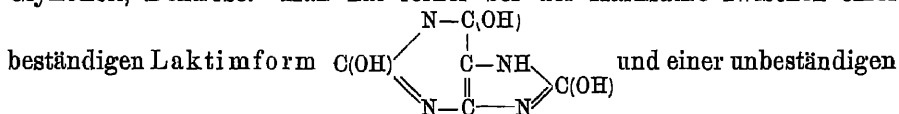
[2]) C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 168 is 169.

freier Ernährung oder etwa in dem Sinne geschehen, wie C. v. NOORDEN die Toleranzgrenze seiner Patienten durch steigende Puringaben prüft und feststellt, wie viel Purine der Patient vertragen kann, ohne daß eine Retention im Bilanzversuche zutage tritt. Wenn ein Arzt eine willkürlich entnommene Harnprobe seines Patienten quantitativ analysieren läßt und dann durch einen Blick auf die Analysentabelle die An- oder Abwesenheit »gichtischer Disposition« diagnostiziert, so beweist er damit nicht so sehr seinen diagnostischen Scharfblick, wie seine totale Unwissenheit in biochemischen Dingen.

Komplexe Lösungsbedingungen der Harnsäure.

Die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Blute, im Harne und in dem Gewebe sind außerordentlich komplizierte[1]. Die Harnsäure scheint im Blute in erster Linie als Mononatriumurat zu kreisen. Die Reaktion des Lösungsmediums ist natürlich sehr wesentlich[2]. Durch die Gegenwart anderer Natriumsalze (eines Überschusses von Natriumionen) wird die Löslichkeit des Urats stark herabgedrückt. Andererseits kann die Harnsäure durch Vermittelung von Alkali in solchen Mengen in Lösung gehen, dass stark übersättigte Lösungen entstehen. Ehe sich aus ihnen die Harnsäure kristallinisch abscheidet, kann ein Zwischenzustand kolloider tropfiger Entmischung auftreten, der durch kolloide Schutzstoffe (wie Serumproteine, nukleinsaures Natron, Glykogen) stabilisiert werden kann. Es gibt aber auch kristalloide Schutzstoffe, wie Harnstoff, Glykokoll, Dextrose. Man hat ferner bei der Harnsäure zwischen einer

beständigen Laktimform

```
          N—C(OH)
         /    |
C(OH)         C—NH
         \\    ||    >C(OH)
          N—C——N
```

und einer unbeständigen Laktamform (gewöhnliche Schreibweise) unterscheiden wollen. Man hat die Harnsäure in »locker« und »festgebunde« unterschieden u. dgl.

Nach neuen Untersuchungen von S. u. H. LANG[3] ist die Harnsäurelöslichkeit in karbonathaltigen Lösungen hochgradig abhängig von der Menge der in der Lösung vorhandenen freien Kohlensäure. Bereits sehr kleine Mengen absorbierter Kohlensäure bewirken bereits eine deutliche Hemmung der Salzbildung. Die Löslichkeit der Harnsäure in bikarbonathaltigen Lösungen geht dem Gehalte an Bikarbonat nicht geradlinig parallel, sondern die Kurve entspricht einer Exponentialfunktion.

Während LICHTWITZ den Schutzkolloiden des Harnes eine besondere Bedeutung für die Lösung der Harnsäure zugeschrieben hat, bietet nach KOHLER die Gegenwart von Natriumurat eine ausreichende Erklärung für die große Löslichkeit der Harnsäure. Urat und Harnsäure schützen einander gegenseitig vor dem Ausfallen. Warum sie das tun, weiß ich nicht. Es entstehen so übersättigte Lösungen, die sich teils in einem labilen Zustande befinden, d. h. von selbst ausfallen oder aber

---

[1] Die Klärung dieses Wissensgebietes verdanken wir insbesondere den Untersuchungen von HIS und PAUL. MINKOWSKI, W. E. RINGER, GUDZENT (Klin His) Zeitschr. f. physiol Chemie 1908/9, Bd 56, 60, 63. KOHLER Klin. His Zeitschr f. klin. Med. 1919, Bd. 87 und 88. Ergebn. d inneren. Md 1919. Bd. 17. — SCHADE, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 93 und Früheres. — JUNG, Helv. Chim Acta 1923. Bd 5 und 6. — HARPUDER, Zeitschr. f. exper. Med. 1922, Bd 29; Klin Wochenschr. 1923, Bd. 2. Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 148. — CHELLE ET RANGIER, Bull. Soc. Chimie Biol. 1924, Vol. 6.

[2] Nach R. KOHLER kommen für die Azidität des Harnes die Phosphorsäure, Kohlensäure, die Hippursäure, Oxalsäure, Milchsäure und Harnsäure in Betracht, die alle neben ihren Salzen vorhanden sind.

[3] S. LANG und H. LANG (Karlsbad), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 88.

in einem metastabilen Zustande (d. h. sie kristallisieren erst nach Impfung aus). Es hätte gar keine Zweck, wenn ich auf diese schwierigen und in ganzen wenig befriedigenden Dinge hier näher eingehen wollte. Sie würden mir sicherlich keinen Dank dafür wissen.

Lokalisation der Harnsäureablagerungen.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Probleme der komplexen Lösungsbedingungen der Harnsäure steht die Frage nach der Ursache der Lokalisation der Harnsäureablagerungen an bestimmten Prädilektionsstellen, wie Knorpeln, Gelenkskapseln, Sehnen, Muskeln, Haut. Von besonderer Wichtigkeit für die Auffassung des ganzen Problemes scheint mir eine aus HOFMEISTERS Laboratorium [1]) hervorgegangene Entdeckung zu sein, derzufolge dünne Knorpelstücke bei mehrstündiger Digestion mit Natriumuratlösungen aus diesen letzteren Harnsäure aufnehmen. Es ergibt sich dies ebensowohl aus der Konzentrationsabnahme der Uratlösungen, als auch aus der direkten Untersuchung der Knorpellamellen, welche häufig weiße, durch Harnsäureablagerungen verursachte Flecken und Trübungen zeigen. Die große Affinität des normalen Knorpels zur Harnsäure offenbart sich auch in dem Umstande, daß sich bei Kaninchen nach intraperitonealer Beibringung großer Mengen von Harnsäure dieselbe durch die Murexidreaktion in den Knorpeln vielfach nachweisen läßt, während sie in anderen Organen vermißt wird. Die Harnsäureanreicherung des Knorpels bei erhöhtem Uratgehalte des Blutes wird so verständlich. Der EBSTEINschen Lehre, derzufolge die in gelöstem Zustande in die Gewebe eindringende Harnsäure zunächst als Entzündungsreiz wirken und eine vorausgegangene Nekrose Voraussetzung der Uratablagerung sein sollte, wird durch die erwähnten Befunde der Boden entzogen. Daß eine Überschwemmung der Säfte mit Purinstoffen unter Umständen als Entzündungsreiz wirken kann, soll nicht geleugnet werden; manche Beobachtungen sprechen dafür, so z. B. eine solche von LEVINTHAL[2]), der sich in einem Selbstversuche $1/2$ g Xanthin (in Piperazinlösung) in die Kubitalvene injiziert hatte und bei dem sich nach einer mäßigen Anstrengung der unteren Extremitäten durch Tanzen ganz plötzlich einige Tage später ein ziemlich heftiger Schmerzanfall in einem Kniegelenke einstellte, der mit einer leichten Schwellung und lokalen Temperatursteigerung verbunden war. Die Uratablagerungen in den Geweben können aber, wie ja auch die zahlreichen Beobachtungen über reaktioslos wachsende Tophi lehren, sicherlich unabhängig von einer vorausgegangenen Nekrose erfolgen[3]).

Nach Ureterenunterbindung bei Tauben wurde Harnsäureanreicherung im Blute und den Muskeln, nicht aber in Leber, Milz und Niere beobachtet[4]).

Versuche zur künstlichen Erzeugung der Gicht.

Die Erforschung des Wesens der Gicht würde sicherlich schnellere Fortschritte zu verzeichnen haben, wenn die Versuche, diese Stoffwechselanomalie künstlich zu erzeugen, nicht bisher fehlgeschlagen wären. Die Rolle, welche die Harnsäure im Stoffwechsel der Vögel spielt (wo sie ja die Hauptmenge des Exkretstickstoffes darstellt und zweifellos auf synthetischem Wege entsteht), ist von derjenigen im Haushalte des Menschen und der Säugetiere so grundverschieden, daß die Harnsäureablagerungen in inneren Organen, welche bei Vögeln nach Ureterenunterbindung (von EBSTEIN) und nach ausschließlicher Fleischfütterung (von KIONKA) erzielt worden sind, für das Studium der Gicht wohl schwerlich verwertet werden können. HIS konnte durch lokale Injektionen von schwerlöslichem Mononatriumurat bei Hunden und durch gleichzeitige Alkoholdarreichung künstlich Tophi erzeugen, die spontan entstandenen Gichtknoten in allen Einzelheiten glichen und so den Beweis liefern (s. o.), daß

---

[1]) M. ALMAGIA (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 466.

[2]) W. LEVINTHAL (Klinik Fr. v. Müller, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 77, S. 273.

[3]) Ausführliches vgl. UMBER l. c. S. 413—430, mit zahlreichen schönen Illustrationen.

[4]) GUDZENT und KELSER (Med. Klin. Berlin), Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 94, S. 1.

Harnsäureablagerungen unter Umständen als lokaler Entzündungsreiz wirken und das umgebende Gewebe zu entzündlicher Infiltration und der Bildung einer Kapsel aus Granulationsgewebe veranlassen können. Die spontane Bildung von Gichtknoten (etwa durch Überschwemmung des Kreislaufes mit harnsauren Salzen) scheint aber vorderhand nicht gelungen zu sein und gerade darauf würde es ja eben ankommen.

Erregungszustände im vegetativen System beim Gichtanfall.

Bei dem Zustandekommen des typischen akuten Gichtanfalles, der durch starke Schmerzen, Temperatursteigerung und lokale Schwellungen mit Entzündungserscheinungen (z. B an den Zehen- und Fingergelenken) ausgezeichnet ist, haben hervorragende Kenner der Gicht stets nervösen Momenten eine Bedeutung eingeräumt UMBER bezeichnet den Gichtanfall gewissermaßen als ein Gewitter im vegetativen System. Gelegentlich werden Durchfälle und Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel- und Astmaanfälle u. dgl. als Vorläufer eines Gichtanfalles bemerkt. Im peripheren Nervensystem sind Neuralgien verschiedener Art häufig.

Unter den die Gichterkrankung begünstigenden Momenten steht der Alkoholismus, die chronische Bleivergiftung und die dauernde Überernährung mit purinreichen Stoffen im Vordergrund.

Alkoholismus.

Daß der chronische Alkoholismus zur Gicht in naher Beziehung steht, ist seit den Tagen, da der wackere Herr von RODENSTEIN, nach Verflüssigung seiner Dörfer, »von vielem Malvasier das Zipperlein am Halse hatte«, bis auf die Gegenwart durch viele tausende von Beispielen genugsam erhärtet worden. In welcher Art der Alkoholismus seine schädigende Wirkung in bezug auf den Purinstoffwechsel aber geltend macht, wissen wir nicht. Nach BEEBE[1]) soll es der exogene Anteil der Purine, nach LANDAU[2]) aber auch der endogene Anteil sein, der die Schuld trägt; der letztere meint, durch die toxische Wirkung des Alkohols werde der Zerfall der Zellnukleine vermehrt. L. POLLAK[3]) hat bei Stoffwechselversuchen, die er auf der Klinik FRIEDRICH V. MÜLLERS ausgeführt hat, bei Alkoholikern ein Retention und verschleppte Ausscheidung der Harnsäure beobachtet, wie sie für den Harnsäurestoffwechsel der Gichtiker als charakteristisch gilt. und die geeignet ist, uns die nahen Beziehungen zwischen Alkoholismus und Gicht verständlich erscheinen zu lassen. Warum die Harnsäureausscheidung aber verschleppt ist, wissen wir in dem einen Falle ebensowenig wie in dem andern. Wenn wir, wie wir es vorhin getan haben, von einem »erhöhten Retentionsbestreben der Gewebe« reden, so lehnen wir damit allerdings die humoralen Gichttheorien ab. Da dies aber einer ausreichenden Erklärung gleichkommt, wollen wir weder uns, noch anderen glaubhaft machen.

Chronische Bleivergiftung

Was die chronische Bleivergiftung betrifft, haben SCHITTENHELM und BRUGSCH[4]) bei einigen Fällen derselben die endogenen Harnsäurewerte auffällig niedrig gefunden, während PRETI[5]) bei drei Fällen chronischer Bleiintoxikation die absolute Menge des ausgeschiedenen Purinbasenstickstoffes über die Norm erhöht fand. Bei einer im Laboratorium JULIUS POHLS[6]) an chronisch mit Blei vergifteten Kaninchen ausgeführten Untersuchung fand sich in allen Fällen eine Zunahme jener Stickstofffraktion, welche die Gesamtpurine enthielt, und zwar steigerte sich diese Fraktion oft in auffallender Weise mit der Zunahme der Vergiftung; dagegen zeigt das Verhalten der Harnsäure keine derartige Regelmäßigkeit. Wie Sie also sehen, sind die Verhältnisse hier wenig geklärt.

---

1) S. P. BEEBE (Yale Univers. New-Haven), Americ. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 12, S. 13.

2) A. LANDAU, Deutsch Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 95, S. 280; vgl. Jahresber. f. Tierchem. 1908, Bd. 38, S. 639.

3) L. POLLAK (Klinik. Fr. v. Müller, München), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906, Bd. 88, S 224.

4) A SCHITTENHELM und TH. BRUGSCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 4, S. 494.

5) PRETI. Deutsch Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 95, S. 411.

6) RAMBOUSEK (Labor. J. Pohl, Prag), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 7.

Einfluß überreichlicher Fleischnahrung.

Neben dem Alkoholismus und der chronischen Bleivergiftung spielt zweifellos die überreichliche Ernährung mit an Purinstoffen reichen Nahrungsstoffen, insbesondere mit Fleisch, in der Ätiologie der Gicht eine wichtige Rolle. Es ergibt sich dies mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wenn man die geographische Verbreitung dieser Stoffwechselanomalie in Betracht zieht: In Japan, China, Arabien und den Tropen, wo die Fleischnahrung ganz in den Hintergrund tritt, ist die Krankheit anscheinend äußerst selten; auch in ganz Südeuropa scheint sie nicht häufig zu sein; in Mitteleuropa tritt sie häufiger auf; am häufigsten aber ist sie in den an die Nord- und Ostsee angrenzenden Ländern; namentlich in England und Holland ist sie geradezu endemisch. Es ist denkbar, daß die Vorliebe meiner Landsleute für gekochtes Rindfleisch, das von den Nordländern meist verschmäht wird, eine der Ursachen bildet, warum in Österreich die Gicht nicht sehr häufig ist: Während die purinreichen Extraktivstoffe beim Braten im Fleische eingeschlossen bleiben, werden sie beim Auskochen daraus entfernt; daher ausgekochtes Fleisch, vorausgesetzt, daß man die Brühe nicht mitgenießt, als purinarmes Nahrungsmittel gelten kann.

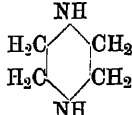
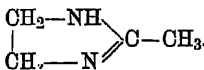
Langdauernde Nukleinsäurefütterung beim Hunde.

Um nun den Einfluß langdauernder Purinüberschwemmung auf den Säugetierorganismus systematisch festzustellen, habe ich meinen Schüler HIROKAWA[1]) veranlaßt, bei einem monatelang mit Nukleinsäure gefütterten, sehr gleichmäßig ernährten Hunde den Purinstoffwechsel sorgfältig zu studieren. Ein mit gemischter Kost gleichmäßig ernährter, kleiner Hund vertrug drei Monate lang die tägliche Verfütterung von 5 Gramm nukleinsauren Natrons, ohne irgendeine auffällige Schädigung oder eine Einbuße an Körpergewicht zu erleiden. Dagegen war in bezug auf den Purinstoffwechsel eine auffällige Änderung zu konstatieren. Während im Beginne des Versuches von der Summe Purin-N + Allantoin-N $98\frac{1}{2}\%$ auf das Allantoin und nur $1\frac{1}{2}\%$ auf die Purinbasen und die Harnsäure zusammengenommen entfallen waren, ging allmählich die Harnsäuremenge in die Höhe derart, daß nach 10 Wochen etwa 10mal mehr davon ausgeschieden wurde, als in der ersten Woche der Nukleinsäurefütterung (13% von der Summe Purin-N + Allantoin-N). Ein gleichzeitiger Anstieg der Purinbasen war nicht wahrnehmbar. Die Befunde deuten daraufhin daß der Stoffwechsel unseres Versuchstieres durch die langdauernde Überschwemmung mit Nukleinsäurespaltungsprodukten eine derartige Beeinflussung erfahren hatte, daß das Vermögen des Hundeorganismus, Harnsäure annähernd vollständig zu Allantoin zu oxydieren, beeinträchtigt erschien, und daß ein größerer Bruchteil der ersteren in unverändertem Zustande zur Ausscheidung gelangte. Dagegen hatte die Umwandlung der Purinbasen in Harnsäure nicht gelitten derart, daß nach wie vor nur eine minimale Menge derselben in unverändertem Zustande zum Vorscheine kam.

Radiumtherapie der Gicht.

Wir gelangen nun zu der wichtigen Frage, was die Biochemie denn über die Gichttherapie zu erzählen weiß.

Was zunächst die Radiumtherapie betrifft, gehört dieselbe leider in das große Kapitel der Enttäuschungen. Als sie vor $1\frac{1}{2}$ Jahrzehnten von HIS und seiner Klinik inauguriert worden ist, war sie der Gegenstand großer Hoffnungen. Man glaubte die Stoffwechselvorgänge, welche die Schicksale der Harnsäure im Stoffwechsel regeln, mächtig beeinflussen zu können. Während allerdings manche Autoren[2]) meinten, daß radio-

---

[1]) W. HIROKAWA, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 441. (Unter Leitung von O. v. Fürth.)

[2]) **Literatur:** J. PLESCH, Biochemie der radioaktiven Substanzen, Handb. d. Biochem. Ergänzungsband 1913, S. 565—568. — O. v. FÜRTH, Probleme II, 1913, S. 184—187.

aktive Substanzen sowohl die Gesamt-N als auch die Harnsäureausscheidung bei Gesunden und Kranken steigern, meinten andere[1]), daß Radiumbehandlung zwar die Gesamtstickstoffausscheidung nicht steigere, wohl aber die Ausscheidung der Harnsäure vermehre (und zwar gleichzeitig mit der Elimination des neutralen Schwefels und der Oxyproteinsäuren, die wir als Maßstab des Gewebseiweißzerfalls zu betrachten gewohnt sind[2]). Mein Freund FRIEDRICH UMBER[3]), zu dessen Urteilsfähigkeit ich schon von der Zeit her, wo wir beide in Straßburg Assistenten waren, ein besonderes Vertrauen hege, meint, er habe an seinen Abteilungen die Radiumtherapie in ihren verschiedenen Formen (Radiogen, Emanation, Thorium X usw.) jahrelang ausgeprobt und weder einen Einfluß auf die endogene Harnsäureausscheidung noch auf die Gichtbeschwerden gesehen. Wenn in Kurorten, die radiumhaltige Quellen besitzen, wie Joachimstal, Gastein, Baden-Baden usw., Gichtkranke mit Nutzen behandelt werden, sei dies kein Beweis für die Wirksamkeit der Radiumemanation, sondern eher für die Zweckmäßigkeit anderer Kurfaktoren, wie Hydrotherapie, Heißluft, Moorbäder usw.

Wirkung von Mineralquellen.

»Daß durch den Gebrauch gewisser Mineralquellen die Gicht günstig therapeutisch beeinflußt werden kann,« sagt UMBER[4]), »ist jedenfalls durch Jahrhunderte alte Erfahrung erprobt. Schon der günstige Effekt der Wasserdurchspülung an sich, in dem schon GARROD den Schwerpunkt der Mineralwasserkuren erblickte, die geregelte Lebensweise der Kranken, die Entfernung aus ihrem Milieu und nicht zuletzt das verständnisvolle Eingehen speziell geschulter Ärzte auf ihre kleinen und großen Klagen, das alles sind bei der Wirkung der Gichtkurorte zweifellos wichtige therapeutische Faktoren.« Eine andere Frage ist es aber nun freilich, ob man berechtigt ist, derartigen Quellen eine spezifische Wirkung auf die Gicht zuzuerkennen. Tierversuche von VAN LOGHEM[5]) über Uratablagerungen aus eingespritzten Harnsäurelösungen haben dargetan, daß im allgemeinen um so reichlicher Natriumurat in den Geweben abgelagert wird je größer deren Alkaligehalt ist. Irgendein günstiger Einfluß war von alkalischen Mineralwässern und von Lithionquellen (— Sie erinnern sich wohl, daß das Lithiumsalz der Harnsäure relativ leicht löslich ist —) in bezug auf die experimentelle Uratablagerung ebensowenig nachweisbar wie etwa durch die Harnsäurelösungsmittel Piperazin

```
     NH
H2C/  \CH2
H2C\  /CH2
     NH
```

und Lysidin

```
CH2—NH\
|      >C—CH3
CH2——N/
```

. Man hatte vielfach früher den Nachweis zu führen versucht, daß durch Zufuhr alkalischen Wassers die harnsäurelösenden Eigenschaften des Harnes erhöht würden. UMBER sagt aber sehr mit Recht, daß ja damit für die Gicht therapeutisch nichts gewonnen wäre, sondern nur für die Bekämpfung der Uratabscheidung im Harne, der »uratischen Diathese« (s. u.), die mit der Gicht nichts zu tun hat. Dennoch aber meine ich, daß über die Wirkung der Mineralquellen bei der Gicht das letzte Wort noch nicht gesprochen ist. So scheint z. B. das

---

[1]) SKORDZEWSKI und SOHN, Zeitschr. f. exper. Pathol 1913, Bd. 14. S. 116.

[2]) Umgekehrt bewirkt Quarzlampenbestrahlung nach Sensibilisierung mit Eosin beim Menschen verminderte Harnsäureausscheidung, was im Sinne einer verminderten Gewebseinschmelzung gedeutet werden könnte (L. PINKUSSEN und MOMFERRATOS-FLOROS, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd 126).

[3]) F. UMBER, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, 3. Aufl. 1925, S. 487—489.

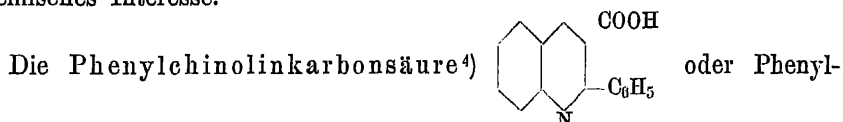
[4]) UMBER l. c S. 483.

[5]) VAN LOGHEM (Amsterdam), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906, Bd. 85, S. 416; Zentralbl. f. Stoffw. 1907, S. 244.

Karlsbader Wasser den Purinstoffwechsel immerhin etwas einzuschränken (Sulfatwirkung?) und die Ausscheidungs- und Konzentrationsfähigkeit der Niere für Harnsäure zu bessern[1]. Auch wird der Kationenbestand der Organe dadurch geändert. Man kann die Möglichkeit gewiß nicht von vornherein ausschließen, daß dies mit der therapeutischen Wirkung irgend etwas zu tun haben könnte[2]. Wir tappen hier eben wieder einmal in unerfreulichem Dunkel.

Medikamentöse Behandlung der Gicht mit Phenylcinchoninsäure.

Auf die medikamentöse Behandlung der Gicht mit Colchicin, Salizylsäure u. dgl. vermag ich hier ebensowenig einzugehen, wie auf diejenige mit Injektionen von Knorpelextrakten[3].

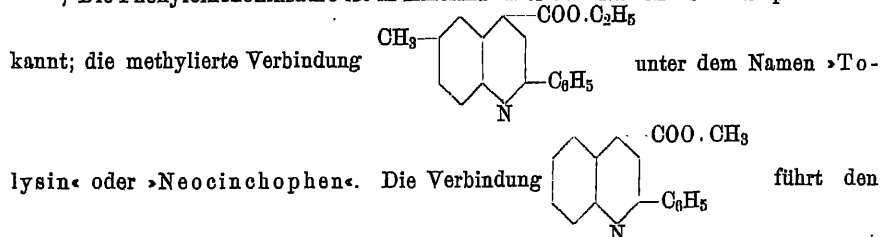
Dagegen bieten die Beobachtungen über die Wirkung der Phenylchinolinkarbonsäure nicht nur therapeutisches sondern auch biochemisches Interesse.

Die Phenylchinolinkarbonsäure[4] (COOH, C_6H_5, N) oder Phenylcinchoninsäure ist im Jahre 1911 von WEINTRAUD in Wiesbaden unter dem Namen »Atophan« in die Therapie der Gicht eingeführt worden, nachdem einige Jahre vorher NIKOLAIER und DOHRN die Entdeckung gemacht hatten, daß diese Verbindung die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen in überraschender Weise (um 70—330%) zu steigern und eine Besserung gichtischer Beschwerden herbeizuführen vermag.

Diese Tatsache ist seitdem für die Phenylcinchoninsäure und ihre zahlreichen Derivate immer wieder bestätigt worden. Es gibt auch viele andere Substanzen. insbesondere Benzolderivate, welche vermehrend auf die Harnsäureausscheidung wirken. Aber keines derselben, anscheinend auch nicht die Salizylsäure. kann der Phenylcinchoninsäure an die Seite gestellt werden. Die Wirkung ist eine elektive und ist nicht der Ausdruck eines vermehrten Zellzerfalls im Organismus. Die Ansicht, die vermehrt ausgeschiedene Harnsäure stamme aus zerfallenen weißen Blutzellen, vermochte der Kritik nicht standzuhalten. Die klarste Formulierung des Problemes, in welcher Weise der Purinstoffwechsel beeinflußt wird. scheint uns diejenige E. STARKENSTEINS zu sein. Diesem Prager Forscher verdanken wir auch die eingehendsten Studien auf diesem Gebiete. Darnach verfügt auch der normale Mensch

[1] E. STRANSKY, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 143, S. 433.

[2] WIECHOWSKI, Prager med. Wochenschr. 1914, Bd. 39. — SGALITZER, Zeitschr. f. Balneol. 1914/15, Bd. 7.

[3] E. HEILNER, München (Münch. med. Wochenschr. 1916, S 997, 1917, S. 932, 1918, S. 984, Jahreskurse f ärztl. Fortbild. 1921) behandelt Gicht und chronische Gelenksentzündungen mit eiweißfreien Knorpelextrakten (Sanarthrit auf Grund von Vorstellungen, die er sich über »lokalen Gewebsschutz«, »Affinitätsschutz« und »Biologische Resonanz« gebildet hat.

[4] Die Phenylcinchoninsäure ist in Amerika unter dem Namen »Cinchophen« bekannt; die methylierte Verbindung (CH_3, $COO.C_2H_5$, C_6H_5, N) unter dem Namen »Tolysin« oder »Neocinchophen«. Die Verbindung ($COO.CH_3$, C_6H_5, N) führt den Namen »Novatophan«. Das »Leukotropin« ist eine intravenös injizierbare Verbindung von Phenylcinchoninsäure mit Hexamethylentramin, das Atophenyl eine solche mit Salicylsäure usw.

über einen gewissen Harnsäurevorrat in den Geweben. Die Phenylcinchoninsäure nun mobilisiert diese Depots. So erklärt sich denn auch das schnelle Abklingen der Wirkung beim Gesunden. Sind die Depots einmal entleert, was etwa nach 2—3 Tagen der Fall ist, so können natürlich weitere Gaben des Mittels keine weitere Harnsäureausscheidung zur Folge haben. Beim Gichtiker, der abnorm große Harnsäuremengen in seinem Körper anzuhäufen vermag, ist die harnsäureausschwemmende Wirkung der Phenylcinchoninsäure eine viel ausgiebigere als beim Gesunden und die wiederholte Wirkung des Mittels bei wiederholten Gaben eine längere. Die Angaben über das Verhalten der Bluthansäure lauten sehr widersprechend; es erklärt sich dies offenbar aus dem Umstande, daß es ganz auf den Zeitpunkt der Blutuntersuchung ankommt, ob es gerade gelingt, die aus den Depots im Organismus auf dem Blutwege in den Harn abwandernde Harnsäure eben im Blute zu ertappen. Fragen wir uns schließlich, wo denn eigentlich die Phenylcinchoninsäure ihren primären Angriffspunkt hat, so spricht sehr vieles dafür, daß dieser in den Geweben (Leber, Milz, Muskeln) gelegen ist und daß die Organzellen unter Einwirkung des Mittels ihr Vermögen einbüßen, die in ihnen angehäufte Harnsäure physikalisch oder chemisch festzuhalten. Manche Autoren allerdings, so insbesondere STARKENSTEIN, geben der Annahme den Vorzug, der eigentliche Angriffspunkt liege in den Nieren. Zweifellos kommt der Phenylcinchoninsäure eine gewisse Nierenwirkung zu und sie kann unter Umständen bei reichlicher Wasserzufuhr auch diuretisch wirken[1].

Auffallend ist die Ähnlichkeit der Harnsäurekurven nach Phenylcinchoninsäure und nach Röntgenbestrahlung: weder erwies sich Atophan nach Röntgenbestrahlung, noch Röntgen nach Atophan wirksam. Offenbar handelt es sich in beiden Fällen um den gleichen Wirkungsmechanismus: Mobilisierung der vorhandenen Depots, besonders in Leber und Milz. Sind diese entleert, so hört eben die Wirkung auf. (Bei Röntgenwirkung kommt allerdings wohl auch noch Gewebszerfall in Frage[2].)

Für die therapeutische Wirkung der Phenylcinchoninsäure bei der Gicht kommt übrigens sicherlich in erster Linie ihre hervorragende analgetische und entzündungshemmende Wirkung in Betracht und nicht die Harnsäureausschwemmung. Welche Begriffsunklarheit auf diesem Gebiete herrscht wird wohl am besten durch die Tatsache illustriert, daß manche Derivate der Phenylcinchoninsäure als hervorragend harnsäuretreibend gepriesen werden, während wieder anderen Phenylcinchoninsäurederivaten mit ebensoviel Begeisterung das Gegenteil nachgerühmt wird: daß sie keine Harnsäure mobilisieren, daher auch nicht zu Besorgnissen hinsichtlich Auslösung von Harngriesbeschwerden Anlaß geben.

Gichtdiät.

Weitaus den wesentlichsten Teil der Gichtbehandlung bildet aber die Gichtdiät.

Heute liegt die Sache also etwa so: Das eigentliche Wesen der gichtischen Erkrankung ist uns unbekannt geblieben; wir wissen aber wenigstens soviel, daß dieselbe mit einer Harnsäureanhäufung im Blute irgend etwas zu tun hat und daß eine Steigerung dieser Anhäufung die Krankheitserscheinungen ungünstig beeinflußt. Man wird sich also bei der diätetischen Behandlung der Gicht von dem Gesichtspunkte leiten lassen, die Zufuhr von harnsäurebildenden Substanzen möglichst einzuschränken. Hierher gehören vor allem die Extraktivstoffe des Fleisches sowie auch kernreiche, daher viel Nukleinsäure einschließender Organe, wie Thymus, Milz, Leber, Lunge und Niere. Man wird die letzteren daher ganz verbieten und dies mit Recht, da Fälle in genügender Zahl bekannt sind, wo bei einem Gichtiker z. B. durch Genuß

[1] Zahlreiche Arbeiten von WEINTRAUD, GEORGIEWSKY, L. ROTTER, DEUTSCH, BAUCH, ZÜLZER, DOHRN, SKORCZEWSKI u. SOHN, HASKINS, FRANK, PRATT, FINE u. CHACE, BRUGSCH, GUDZENT, BIBERFELD, FEULGEN, STARKENSTEIN, BARS, B. MENDEL, RETZLAFF, GRAHAM, FOLIN u. A.

[2] J. BORAK (Wien), Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 1923, Bd. 31, S. 298.

von Thymus (Bries) direkt ein akuter Anfall ausgelöst worden ist. Fleisch soll nur in gut ausgekochtem, nicht aber in gebratenem Zustande genossen werden. Da der Muskel ein sehr zellkernarmes Organ ist, sollte man eigentlich meinen, daß es gelingen möchte, durch Auskochen Fleisch nahezu völlig von Purinbasen zu befreien. FELLENBERG aber behauptet, daß nur ungefähr die Hälfte der Purinbasen durch die üblichen Kochprozeduren beseitigt werde. Einen Unterschied zwischen weißem und rotem Fleisch hat UMBER nie bemerkt[1]). Er hält daher ein Verbot des letzteren nicht für berechtigt. Fische enthalten fast ebensoviele purinliefernde Substanzen, wie Fleisch. Auch hier ist wieder das gekochte Material dem gebratenen entschieden vorzuziehen. Fleischbrühe und »echte« Suppen sowie jeder Zusatz von Fleischextrakt ist untersagt. Auf der Proskriptionsliste stehen ferner Kaffee und Tee wegen ihres Gehaltes an Methylpurinen, sowie der Alkohol in seinen verschiedenen Formen, da seine schädliche Wirkung in bezug auf den Gichtprozeß zwar nicht theoretisch aufgeklärt, dafür aber um so sicherer praktisch festgestellt ist. Milch, Eier und Käse sind als praktisch purinfrei zu betrachten. Man wird sich aber vergegenwärtigen müssen, daß auch hier die »spezifisch dynamische Eiweißwirkung« in einer Steigerung der endogenen Harnsäurebildung zum Ausdrucke gelangt, während umgekehrt durch Kohlehydrat- und Fettzufuhr der Purinumsatz verringert wird. — Früchte gelten für die Gichtdiät allgemein als zweckmäßig. Schließlich erscheint eine reichliche Wasserdurchspülung des Organismus rationell. Dies wären die theoretischen Grundlinien einer rationellen Gichtdiät, so weit ich dieselben verstehe. Im übrigen muß ich Sie aber auf die in zahlreichen Monographien gesammelten Erfahrungen der Praktiker verweisen; es wäre hier, wie überall, durchaus unangebracht und verkehrt, wenn wir das, was nüchterne und objektive Beobachter mit ehrlichem Bemühen bei jahrzentelanger Beobachtung für zweckmäßig befunden haben, einfach ignorieren wollten, weil wir dafür keine theoretische Erklärung zu finden wissen. Vergessen wir nie, daß die Beobachtungen richtig und die Theorien falsch sein können und daß ein richtiger Naturforscher die ersteren im allgemeinen höher bewertet als die letzteren. Nur ist das objektive Beobachten insbesondere bei der Therapie chronischer innerer Erkrankungen leider eine unendlich schwierige Sache, daher dieselbe zu allen Zeiten und bei allen Völkern das gelobte Land der wissentlichen und unwissentlichen Charlatanerie war und sein wird.

Anhang.

1. Konkrementbildungen in den Harnwegen[2]).

Harnsäurediathese.

Im Zusammenhange mit der Pathologie des Purinstoffwechsels müssen wir, außer der Gicht, noch einer anderen Stoffwechselstörung gedenken,

---

[1]) Dagegen meint M. ADLER (Med. Poliklinik Berlin, Berl. Klin. Wochenschr. 1908, H. 8), daß genußfertiges Fleisch vom Kalb und Rinde im Gehalte an Purinstoffen immerhin Differenzen aufweisen, die eine Scheidung in dunkles und weißes Fleisch in der Diät bei Gicht und Nephritis rechtfertigen:

Rindfleisch roh 0,46% Extraktiv-N, 0,129% Purinbasen-N
Kalbfleisch » 0,37 » 0,014 »

[2]) **Literatur:** L. PINCUSSEN, Harnsedimente und Konkremente, Oppenheimer Handb. 1925, Bd. 5, S. 581.

der Uratdiathese[1]), die jahrhundertelang mit der Gicht zusammengeworfen worden ist. Erst dem durch keinerlei Respekt vor der Tradition getrübtem Scharfblicke VIRCHOWS ist es gelungen, diese beiden Anomalien scharf voneinander zu sondern. Der Umstand, daß Gichtiker nicht selten auch an Uratdiathese leiden[2]), vermag an dieser Tatsache nichts zu ändern.

Bei der Uratdiathese handelt es sich nicht etwa, wie bei der Gicht, um eine verschleppte Harnsäureausscheidung. UMBER vermochte mehrfach zu zeigen, daß Patienten mit Uratdiathese Harnsäure, die ihnen intravenös injiziert worden war, genau so gut loswerden, wie Normale. Nein! Bei der Uratdiathese handelt es sich einfach darum, daß die Harnsäure die Neigung besitzt in Form von Sedimenten oder Konkrementen auszufallen und so zu Harngries oder Harnsteinbeschwerden Anlass zu geben.

Von den komplizierten Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harne war schon früher die Rede und ebenso von dem Dunkel, das diese Region einhüllt. Trotzdem ist die Therapie dieser Affektion gar keine undankbare. Denn wir überblicken ganz klar eine Reihe von Faktoren, welche die Harnsäure-Konkrementbildung begünstigten und die daher bei den Patienten vermieden werden sollen.

Vor allem ist es klar, daß es ungünstig ist, wenn der Harn allzureich an Harnsäure wird. Man wird daher nach den bereits erörterten Richtlinien, ähnlich wie bei der Gichtdiät, für eine purinarme Kost sorgen müssen.

Weiterhin wissen wir, daß Harnsäure aus saurem Harn leichter ausfällt als aus alkalischem. Wir werden daher einer zu großen Harnazidität entgegenwirken. Das können wir in dreifacher Weise tun. Einmal dadurch, daß wir allzu reichliche Fleischnahrung vermeiden. Denn wir wissen, daß bei der Eiweißverbrennung im Organismus viel Schwefelsäure aus dem Proteinschwefel, überdies bei phosphorhaltigen Eiweißkörpern auch Phosphorsäure auftritt und in den Harn übergeht. Wir können aber zweitens auch einer zu grossen Harnazidität durch Zufuhr von Natriumbikarbonat oder stark alkalischen Wässern (z. B. Gießhübler, Biliner, Fachinger oder Vichy) direkt entgegenwirken[3]). Wir können aber drittens auch durch gewisse pflanzliche Nahrungsmittel die Azidität des Harnes stark herabsetzen; weil pflanzensaure Salze im Organismus zu alkalisch reagierenden kohlensauren Salzen verbrennen. Es gilt dies für Kartoffeln, Erdbeeren, Melonen, Tomaten, insbesondere auch für Bananen. (Brot hat den umgekehrten Effekt.)[4])

Führen wir reichlich alkalische Wässer zu, so schlagen wir zwei Fliegen mit einem Schlage: wir verdünnen auch den Harn. Wir wissen, daß Oligurie, wie sie z. B. durch große Wasserverluste durch die Haut beim Schwitzen oder durch den Darm bei Durchfällen herbeigeführt wird, ein ungünstiges Moment quoad Harnkonkremente darstellt.

Was schließlich die Ausscheidungsformen der Harnsäure betrifft, fällt Harnsäure als solche als Sediment aus saurem Harn in Form gefärbter Kristalle (»Wetzsteinformen«) häufig aus. Saure Urate fallen aus

---

[1]) **Literatur:** UMBER, l. c., S. 509—516.

[2]) EBSTEIN fand bei einem Zehntel, LECORCHÉ gar in einem Drittel seiner Fälle Neigung zu Urolithiasis.

[3]) Es ist bewiesen worden, daß ein in dieser Art schwach alkalisch gemachter Harn sogar imstande ist, kleine Harnsäurekonkremente zu lösen.

[4]) M. HINDHEDE, Jahresber. f. Tierchem. 1915, Bd. 45, S. 310.

saurem oder neutralem Harne häufig in Form rosenroter, ziegelroter oder gelber Sedimente in amorpher Form (»Sedimentum lateritium«). Ammoniumurat dagegen (Kugeln und Stechapfelformen) fällt meist nur aus ammoniakalischem, vergorenem Harne. Harnsäurekonkremente schwanken in ihrer Größe zwischen dem Umfange einer Erbse und eines Gänseeies. Sie sind stets gefärbt, glatt oder höckerig, konzentrisch geschichtet. Häufig wechseln Schichten von Harnsäure und Kalziumoxalat.

Oxalat-Diathese[1]).

Mein nächster Gegenstand ist die Oxalatdiathese. Die Oxalsäure ist bekanntlich ein physiologischer Harnbestandteil; die Abscheidung der charakteristischen briefkuvertförmigen Kristalle von oxalsaurem Kalk ist ein sehr gewöhnlicher Befund und keineswegs gleichbedeutend mit vermehrter Oxalsäureausscheidung. Durch welche Faktoren der an sich in Wasser unlösliche Kalk im Harne in Lösung gehalten wird, wissen wir nicht genau; es mag sein, daß saures Natriumphosphat, Magnesiumsalze und Schutzkolloide dabei eine Rolle spielen. UMBER ist der Meinung, daß nicht die »Diathese« als solche zu Krankheitserscheinungen führt, sondern die mechanische Reizung der Harnwege durch die kleinen, harten, spitzen Kristalle. Er hat einige Fälle beobachtet, wo bei jungen, sonst gesunden Leuten dauernde Oxalurie zu Blasen- und Nierensteinen mit Hämaturie führte; in einem Fall war die Hämaturie sogar tötlich gewesen. Man kann also sicherlich nicht behaupten, daß es sich dabei um eine harm- und bedeutungslose Erscheinung handelt.

Was wissen wir nun über den Ursprung der Oxalsäure? Wir müssen uns vor allem klar machen, daß die Oxalsäure im intermediären Stoffwechsel sehr schwer angreifbar ist und, wenn parenteral beigebracht, größtenteils im Harne wieder ausgeschieden wird (ABELES, PINCUSSEN). In Nahrungsbestandteilen enthaltene Oxalsäure wird zwar (nach KLEMPERER) meist von den Darmbakterien so gründlich zerstört, daß nur etwa $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ davon im Harne oder Kote zum Vorschein kommt. Immerhin ist es aber für den Arzt ein Gebot des gesunden Menschenverstandes, bei Oxalurie jene Nahrungsmittel zu untersagen, die besonders reich an Oxalsäure sind. Hierher gehören manche Gemüse, wie Spinat, rote Rüben, grüne Bohnen, Sellerie, Sauerampfer, Rosenkohl, Tomaten und, was wohl zu beachten ist, auch Kartoffeln. Nach einer Spinatmahlzeit kann sich die Oxalsäureausscheidung tatsächlich verzehnfachen. Auch manche Früchte, wie Feigen, Stachelbeeren und Pflaumen gehören hierher, während Äpfel und Birnen in dieser Hinsicht harmlos sind.

Er würde uns sehr wenig nützen, wenn wir den Patienten vor exogener Oxalsäure behüten, falls er auch endogen größere Mengen von Oxalsäure zu produzieren vermag. Ist dies nun aber wirklich der Fall? Ich bin nicht davon überzeugt, daß dies wirklich geschieht. Wir wissen freilich, daß unzählige organische Substanzen, daß Proteine, Kohlehydrate und Fette bei kräftiger Oxydation in vitro Oxalsäure liefern. Wie oft sieht der organische Chemiker als Resultat eines mühevollen Oxydationsversuches zu seinem namenlosen Ärger nichts weiter zum Vorschein kommen, als die unvermeidlichen Oxalsäurekristalle. Geschieht dies etwa auch in den Organlaboratorien des lebenden Organismus? Es geschieht dies vermutlich in sehr geringem Umfange. Auch ein hungerndes Individuum fährt fort, kleine Mengen Oxalsäure (etwa 1—2 Zentigramm pro Tag) im

[1]) **Literatur:** F. UMBER, Ernährung und Stoffwechsel, 3. Aufl., 1925, S. 517—533. — LICHTWITZ, Handb. v. Mohr und Stähelin 1926, Bd. 4, S. 965—975.

Harn auszuscheiden. Davon aber, daß dies von pathologischer Bedeutung sei, vermochte ich mich nicht zu überzeugen. Auch die zahlreichen Behauptungen über angebliche Beziehungen der Oxalurie zum Diabetes, zur Fettsucht und zur Gicht hängen meines Erachtens in der Luft; wenn man näher zusieht, ist herzlich wenig damit anzufangen!

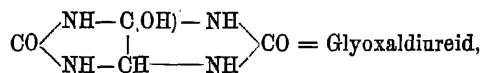
Wenn erst kürzlich wieder italienische Autoren[1]) aus dem Umstande, daß Insulin angeblich die Oxalurie vermindert und Adrenalin dieselbe steigert, auf einen Ursprung derselben aus Kohlehydraten schließen zu dürfen glaubten, so hat mich dies in keiner Weise überzeugt. — Also bleibt denn von der ganzen Gelehrsamkeit in bezug auf die Pathogenese der Oxalurie gar nichts übrig? Das wäre keine erhebender Aspekt. — So schlimm steht es aber nicht! Ein Moment bleibt übrig, das mir sehr bedeutungsvoll erscheint; ich meine das Moment der abnormen bakteriellen Zersetzungen innerhalb und auch außerhalb des Darmes. Wenn freilich ein Autor[2]) aus den Fäzes einer Frau einen »Bacillus oxalatigenes« isoliert hat, der auf Kartoffelscheiben Kalziumoxalat zum Vorschein kommen läßt, so imponiert mir dies, aufrichtig gestanden nicht sonderlich, weil nämlich die Kartoffeln selbst Kalziumoxalat in reichlichen Mengen enthalten. Dagegen wissen wir, daß Aspergillusarten (BUTKEWITSCH) tatsächlich imstande sind, Oxalsäure zu produzieren. Vor allem aber scheint es mir sehr beachtenswert, daß Fälle relativ kollosaler Oxalurie im Zusammenhange mit abnormen bakteriellen Zersetzungsvorgängen innerhalb und außerhalb des Darmes beobachtet worden sind. So ist über einen Fall von Diabetes mit enormer Oxalsäurevermehrung berichtet worden. Oxalurie bei Diabetes ist durchaus kein gewöhnlicher Befund[3]). Das Ungewöhnliche in diesem Falle aber war, daß gleichzeitig ein Lungenabszeß vorhanden war mit dem Myzel einer Aspergillusart, die reichlich Oxalsäure fabrizierte. Es sind auch Fälle ausgesprochener Oxalurie bei Phtisikern mit großen Kavernen beschrieben worden[4]). Auch bei schweren Enteritiden mit Indikanurie und Darmfäulnis hat ROSENBERG relativ gewaltige Mengen von Oxalsäure im Harn angetroffen. Einer amerikanischen Dame ist es schließlich gelungen, bei Hunden künstliche Oxalurie hervorzurufen, indem sie durch Verfütterung großer Zuckermengen eine Enteritis und Gastritis mit Versiegen der Salzsäureproduktion provozierte[5]). Das schienen mir doch bedeutsame Fingerzeige für das Verständnis dieser Stoffwechselanomalie zu sein. Auch hat man einmal in einem operierten Nierenstein oxalsauren Kalk neben Indigokristallen gefunden[6]).

Die kleinen Oxalsäuremengen des normalen Harnes könnten aber, wie mir scheint, möglicherweise auch aus einer Quelle stammen, an die man bisher nicht gedacht hat: dem Allantoin, dem Oxydationsprodukte der Harnsäure, das im Säugetierharne reichlich auftritt, von dem sich aber auch im normalen Menschenharne (nach SCHITTENHELM) einige Zentigramme finden mögen. Ein amerikanischer Autor[7]) hat kürzlich eine neue Allantoinbestimmungsmethode vorgeschlagen, die darauf beruht, daß

---

[1]) VIALE E CASTAGNA (Sassari), Arch. di Science biol. 1927, Bd. 9, S. 365.
[2]) DE SANDRO 1913.
[3]) E. H. KISCH, Luzzato zit. nach LICHTWITZ.
[4]) A. MAYR.
[5]) HELEN BALDWIN, Journ. exper. med. 1900, Bd. 5, S. 27.
[6]) DORNER, Münch. med. Wochenschr. 1922, Bd. 96.
[7]) CHRISTMANN, Journ. of biol. Chem. 1926, Bd. 70, S. 173.

.llantoin bereits durch schwach alkalische Lauge quantitativ in Oxalsäure bergeführt wird. Es läge also meines Erachtens recht nahe, daran zu enken, daß eine derartige Oxalsäureabspaltung aus Allantoin sich auch n menschlichen Organismus abspielen könnte:

$$CO\begin{matrix}\diagup NH-C(OH)-NH\diagdown \\ \qquad\quad | \qquad\qquad \\ \diagdown NH-CH——NH\diagup\end{matrix}CO = \text{Glyoxaldiureid},$$

. h. Allantoin zerfällt hydrolytisch leicht in $2CO\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2\end{matrix} + \begin{matrix}COH \\ | \\ COOH\end{matrix}$ und es ədarf nur der Aufnahme eines O-Atomes, um Glyoxylsäure in Oxalsäure ı überführen.

2. Phosphatdiathese[1]).

Ich möchte auch der Phosphatdiathese einige Worte widmen. Die atsache, daß, sobald etwa bei einem Blasenkatarrh der Harn innerhalb ər Blase einer ammoniakalischen Gärung anheimfällt, es zur Ab- heidung von Konkrementen kommen kann, die aus Kalzium- und Ma- ıesiumphosphaten bestehen, ist eine jedem Mediziner geläufige Tatsache. icht so ohne weiteres verständlich aber ist es, warum sich zuweilen im nzersetzten Harn spontan reichlich Kalziumphosphat in Form milchiger rübungen oder irisierender Häutchen oder größerer Konkremente ab- heidet. Man spricht in derartigen Fällen von einer »Phosphatdiathese«. ɜ braucht eine solche Diathese keineswegs der Ausdruck einer vermehr- n Phosphatausscheidung zu sein.

Man hat verschiedene Faktoren zur Erklärung herangezogen. LICHT- ITZ legt auch hier auf Schutzkolloide einen besonderen Wert; es kann schehen, daß ein klar entleerter alkalischer Harn sogleich ein Sediment setzt, sobald man ihm durch Äther darin enthaltene Lipoide entzieht. INKOWSKI hat die Phosphaturie als eine Sekretionsneurose der Niere zeichnet. Es ist bekannt, daß die Anomalie häufig mit neurastenischen örungen, Hypochondrie u. dgl. vergesellschaftet ist. Interessanterweise ınnte bei Tieren das Alkalischwerden des Urins in einem Ureter durch ›lanchnikusdurchschneidung bewirkt werden.

Andere Autoren (wie SOETBEER, TOBLER) meinten, es handle sich um ıe Verschiebung der Relation $\frac{\text{Phosphorsäure}}{\text{Kalk}}$ im Harn zugunsten des ılkes. Eine derartige Verschiebung aber sei durch eine Sekretions- omalie der Darmschleimhaut bedingt. Während unter normalen Ver- ltnissen die Hauptmenge des im Blute zirkulierenden Kalkes in den ırm und nur ein geringer Anteil in den Harn ausgeschieden wird, kann h anscheinend infolge einer Störung im Bereiche des Darmes dieses rhältnis umkehren und dann kommt es eben zu einer »Phosphaturie«.

Doch dürfte auch diese Erklärung nicht für alle Fälle ausreichen. KLEMPERER legt auf eine temporäre Steigerung der Harnalkales- nz infolge überreichlicher Salzsäuresekretion in den Magen sonderen Wert. Es ist klar, daß eine solche besonders dann ins Ge- cht fallen wird, wenn etwa durch Erbrechen oder Magenspülungen dem ganismus viel Säure dauernd entzogen worden ist.

---

[1]) **Literatur:** Vgl. LICHTWITZ in Brugsch-Kraus 1919, Bd. 1, S. 254—269. Handb. ı Stähelin Bd. 4. S. 971—977.

LIV. Vorlesung.

Verdauung der Kohlehydrate.

Indem wir uns jetzt für eine Weile von den Stoffwechselvorgängen, welche die Eiweißkörper und Nukleoproteide betreffen, abwenden, soll uns unsere Wanderung nunmehr in ein neues Gebiet führen, welches sich schier unermeßlich weit vor unseren Blicken ausdehnt. Es ist dies das Gebiet des Kohlehydratstoffwechsels. Doch ist der Weg auch lang, so ist es doch ein Gefühl der Erleichterung, mit dem ich ihn betrete; — ein Gefühl, etwa ähnlich jenem, das der Gebirgswanderer empfindet, wenn er an einem heißen Tage durch schwülen Hochwald lang und steil emporgestiegen und schließlich an die Grenze der Baumregion gelangt ist. Mag die Wegstrecke, die nunmehr vor ihm liegt, auch noch so mühsam sein: es geht sich leichter, wenn der Ausblick freier und nicht mehr von allen Seiten durch das Halbdunkel dichtwuchernden Gestrüppes beengt ist. Und ein Dämmerlicht ist es eben, das uns umgibt, so lange wir im Gebiete des Eiweißstoffwechsels weilen. Wie könnte es auch anders sein? Da die chemische Natur der Eiweißkörper für uns noch so dunkel ist, können wir beim Forschen nach ihren Schicksalen in der Tiefe des Organismus nicht allzuviel Licht erwarten. Wenn wir uns mit den Kohlehydraten beschäftigen, haben wir es wenigstens mit einer chemisch wohldefinierten Materie zu tun.

Wir wollen nunmehr versuchen, die Kohlehydrate auf ihrem Wege durch den Organismus zu verfolgen und beginnen, ebenso wie wir es bei den Eiweißkörpern gehalten haben, mit den Schicksalen derselben im Verdauungstrakte.

Speichel[1]).

Der Speichel ist beim Menschen ein Gemenge der Sekrete der Parotis-, Sublingualis- und Submaxillarisdrüsen. Die beiden letzteren beziehen Sekretionsnerven aus Fazialis und Chorda, die Parotis dagegen aus dem Glossopharyngeus im Wege des Nervus Jacobsonii. Die Sekretion ist von der Blutdurchströmung und Gefäßerweiterung relativ unabhängig. Schon HEIDENHAIN hat gezeigt, daß Atropin die Sekretion sistiert, auch wenn die Gefäßerweiterung bei Nervenreizung noch bestehen bleibt. Auf die Lehre von der Speichelsekretion unter dem Einflusse von Nervenreizen, die in den Lehr- und Handbüchern der Biophysik einen großen Raum einnimmt, kann hier nicht eingegangen werden.

---

1) **Literatur über Chemie des Sputums:** J. PLESCH (Berlin), Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 419—436.

Vergleichend-Physiologisches.

Die Menge des Speichels beim normalen Menschen wird auf 700 bis 1500 ccm geschätzt[1]). Die tägliche Speichelmenge bei Pferden und Rindern soll 40—60 Liter betragen. Nach SCHEUNERTS[2]) Angaben, der zahlreiche Versuche an Dauerfisteln der Parotis und Submaxillaris bei Pferden und Schafen ausgeführt hat, entleert sich bei Pferden mit Parotisfisteln der Speichel beim Kauen rythmisch spritzend. Von einer psychischen Sekretion ist nichts zu merken und die Menge des Speichels hängt vor allem von der mechanischen Beschaffenheit der Nahrung ab. — Anders dagegen die Parotissekretion des Schafes: Die Fisteltiere gehen bald ein, da die normale Verdauung schwer gestört erscheint. Die hohe Alkalinität des Speichels dürfte hier für die Verdauung in den Vormägen unerläßlich sein und die Alkaliverluste bei Dauerfisteln scheinen verhängnisvoll zu werden. — Eine weitgehende Anpassung des Speichels an die Nahrung dürfte nicht existieren.

Es dürfte heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die physiologische Funktion des Speichels eine vorwiegend mechanische ist. SCHEUNERT gibt die Möglichkeit eines Stärkeabbaues zu Dextrinen und reduzierenden Zuckern nur für Menschen und Schweine zu. »Die Bedeutung des Kauakts in Verbindung mit den dabei aufgenommenen mechanischen, chemischen, thermischen und psychischen Reizen liegt in der reflektorischen Erregung der Magensaftsekretion, der Beeinflussung der Magenbewegungen und damit unmittelbar auch der Beeinflussung der Magenverdauung[3]).

Für den Speichel mancher Tiere ist die durch seinen hohen Muzingehalt bedingte schleimige Beschaffenheit um so charakteristischer, als er direkt als Klebemittel zum Zwecke des Festklebens der Beute an der Zunge dient. — Es gilt dies z. B. für den Frosch, das Chamäleon, den Specht, sowie auch für Monotremen und Edentaten[4]).

Im Parotidensekrete des Pferdes fehlt das Ptyalin gänzlich. Auch der gemischte Speichel der Wiederkäuer zeigt nur eine geringe diastatische Wirkung[5]). Ebenso ist der Karnivorenspeichel sehr schwach wirksam. — Ein kräftig diastatisch wirksamer Speichel findet sich dagegen beim Menschen und beim omnivoren Schweine.

Auch der auf dem Gebiete der Ernährungslehre sehr erfahrene Physiologe CARL SCHWARZ lehnt die Vorstellung, daß eine Mundverdauung bei den Haustieren zur Kohlehydratspaltung nötig sei, entschieden ab[6]).

Speicheldiastase.

Auf die gewaltige Literatur, welche sich mit der physikalischen Chemie der Speicheldiastase[7]) befaßt, kann hier unmöglich eingegangen werden. Es mag genügen, kurz darauf hinzuweisen, daß nach WILHELM BIEDERMANN die amylolytische Wirkung auf einen ganzen Komplex von Faktoren zu beziehen sei. Zur Aktivierung der Speicheldiastase sind gewisse anorganische Ionen unerläßlich[8]), auch die

---

[1]) Nach Angabe von BIDDER und SCHMIDT, FLECKSEDER u. a.

[2]) A. SCHEUNERT, Pflügers Arch. 1921, Bd. 192.

[3]) A. SCHEUNERT, Vergl. Biochemie der Mundverdauung, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 5, S. 58 66.

[4]) W. BIEDERMANN, Die Munddrüsen (Speicheldrüsen), Wintersteins Handb. d. vergl. Phys 1911, Bd. 2 I, S. 1168—1177.

[5]) Nach ELLENBERGER und SCHEUNERT.

[6]) K. STEINMETZER (tierärztl. Hochschule, Wien), Fermentforsch. 1924, Bd. 7, S. 229, 247.

[7]) **Literatur über Diastasen:** Oppenheimer Fermente 5. Aufl. 1925, S. 641—741.

[8]) Bestätigt von STEINMETZER l. c.

Konzentration der Wasserstoffionen ist wesentlich, ebenso die Anwesenheit von Sauerstoff. Eine albumoseartige Substanz neben einer thermolabilen Komponente scheint wesentlich. Vielleicht handelt es sich im Prinzipe um eine anorganische Katalyse, die durch andere Faktoren beschleunigt wird[1]. — Der bei der Stärkespaltung durch Speicheldiastase auftretende Zucker besteht hauptsächlich aus Maltose, neben etwas Isomaltose und Glukose.

Zum Zwecke der Schätzung des Diastasegehaltes des Speichels geht man nach WOHLGEMUTH[2] folgendermaßen vor: Eine Reihe von Reagenzgläsern wird mit absteigenden Mengen (z. B. 0,1—0.01 cm) Speichel beschickt; dazu je 5 ccm einer 1%igen Stärkelösung, dann bringt man die Gläschen auf einmal in ein auf 40° erwärmtes Wasserbad; nach einer bestimmten Zeit, etwa 30 Minuten, wird durch Einstellen in Eiswasser abgekühlt, jede Probe mit einem Tropfen n/10-Jodlösung versetzt und nunmehr festgestellt, welche kleinste Speichelmenge noch imstande gewesen ist, die Stärke bis zu Dextrin abzubauen. Die Farbe der Proben erscheint je nach dem Grade des Stärkeabbaues verschieden: Man sieht einen Übergang von Blau (noch viel Stärke) über Violett zu Rot (Erythrodextrin) bis Gelb (Achroodextrin). — In jenem Gläschen, welches reine Rotfärbung zeigt, ist gerade alle Stärke zu Dextrin abgebaut worden.

W. BIEDERMANNS Forschungen[3] haben in bezug auf die Speicheldiastase viele merkwürdige Dinge zutage gefördert: Das Ferment erfährt beim Kochen eine sehr schnelle Abschwächung seiner Kraft, ohne völlig zerstört zu werden. Setzt man aber nachher Stärke zu, so spielt sich ein Regenerationsvorgang ab. Auch Aschenbestandteilen des Speichels wohnt im Lösungszustande das Vermögen inne, Stärke in Dextrin umzuwandeln. Es bleibt wohl nichts anders übrig, als die Möglichkeit einer Neubildung von Diastase aus Stärke unter Mitwirkung der Aschensalze des Speichels vorläufig zuzugeben. Vielleicht liefert die Stärke wirklich das Material für einen Aufbau des Fermentes. ABDERHALDEN hat seinerzeit die Vermutung ausgesprochen, daß eine chemische Verwandtschaft zwischen den Fermenten und den Substraten ihrer Wirksamkeit bestehen könnte. — Bringt man verdünnten Speichel in ein Reagenzglas, läßt über Nacht stehen und spült einige Male mit Wasser aus, so bleibt noch immer viel Ferment am Glase haften. Bringt man nachher Stärkelösung in Wasser hinein, so bleibt das Ferment inaktiv; auf Zusatz von Salzlösungen wird es aber aktiviert. Daher sind diese als anorganische Kofermente aufgefaßt worden; (dabei sollen Kochsalz, Phosphate, Karbonate und Bikarbonate, auch wohl Rhodanalkalisalze die Hauptrolle spielen). — Auch die Verdauungsalbumosen, die von der Pepsinsalzsäureverdauung herstammen, wirken unter Umständen deutlich amylolytisch, sogar auch Aminosäuren (wobei Glykokoll und Leuzin sich wirksamer erwiesen haben als Alanin).

Versuche zur »Reindarstellung« der Diastase haben bei diesem Fermente, ebensowenig wie bei anderen zu einem befriedigenden Resultate geführt. Dagegen bildet das physikalisch-chemische Verhalten der Diastase eine unerschöpfliche Fundgrube merkwürdiger Beobachtungen. So hat man bemerkt, daß die Diastasen durch andauernde Dialyse wenigstens zum Teile inaktiviert und durch Zusatz gewisser Salze reaktiviert werden[4]; daß das Blutserum eine kochbeständige, alkohollösliche

---

[1] F. N. SCHULZ, Speicheldrüsen und Speichel, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 463–502.

[2] J. WOHLGEMUTH, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 9, S. 10. — Grundriß der Fermentmethoden. J Springer 1913, S. 39 ff. — A. SCHEUNERT, Unters. d. Speichels, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1913, IV, Teil 6, S. 1—33.

[3] BIEDERMANN, Fermentforsch. 1915, Bd. 1; 1921, Bd. 4. — Arch. Néerland. de Physiol. Zwaardemaker-Festschr. 1922.

[4] H BIERRY und J. GIAJA, C. R Soc. de Biol. 1906, Vol. 60, p. 749, 1131; 1907, Vol. 62, p. 432; Compt. rend. 1906, Vol. 143, p. 300. — L. PRETI, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 4, S. 1. — J. BANG, ebenda, 1911, Bd. 32, S. 417.

Substanz enthält, welche auf die Diastasen eine verstärkende Wirkung ausübt[1]; daß die Hydrolyse der Stärke durch Wechselströme von geringer Intensität verstärkt wird[2], daß (wie NEUBERG seinerzeit dargetan hat) Strahlen stark verzuckernd wirken; daß insbesondere den ultravioletten Strahlen einer Quecksilberquarzlampe eine hydrolysierende Wirkung innewohnt[3] und dergleichen mehr. Doch liegen diese vorwiegend in die physikalisch-chemische Interessenphäre fallenden Dinge außerhalb des Rahmens meiner Erörterungen.

Rhodangehalt des Speichels.

Der Speichel enthält überdies eine kleine Menge Rhodanalkali, das darin nach Ansäuern mit Salzsäure durch Zusatz von sehr verdünnter Eisenchloridlösung (rosenrote Färbung) nachgewiesen werden kann. Warum gerade im Speichel Salze der Rhodanwasserstoffsäure HCNS, die sonst im Stoffwechsel rar ist, vorkommen, vermag weder ich noch sonst jemand Ihnen zu verraten. Wenn man sagt, die Substanz stamme aus dem Eiweiß, so ist das auch nichts weiter als eine Hypothese. Auffallend ist, daß die Rhodanverbindung im Speichel von Rauchern reichlicher vorkommen soll, als in demjenigen von Nichtrauchern. Daß die Verbindung zur Entgiftung physiologisch auftretender Blausäure diene, ist ebensowenig bewiesen, wie ihre namentlich von Zahnärzten behauptete desinfizierende Wirkung, wozu denn doch wohl ihre Menge viel zu klein ist. Der einzige Nutzen der Rhodanverbindungen im Speichel, den ich vorderhand klar auszunehmen vermag, ist ihre hervorragende Eignung als Materie für gelehrte Artikel in zahnärztlichen Journalen.

Kohlehydratverdauung im Magen und Darme.

Vergleichend-Physiologisches.

Was zunächst die Frage der Kohlehydratverdauung im Magen des Menschen betrifft. müssen wir beachten, daß der menschliche Speichel sehr reich an Diastase ist. Es hat sich herausgestellt, daß im Inneren des Speisebreies im Magen noch $1/2$—$1\,1/2$ Stunden (bei sehr reichlicher Nahrungsaufnahme wohl auch noch länger) Kohlehydratverdauung stattfindet. Bei zahlreichen Untersuchungen konnte auf mikroskopischem Wege und mit Hilfe der Jodreaktion eine erhebliche Stärkeverdauung nachgewiesen werden[4].

Beim Hunde liegen die Verhältnisse wesentlich anders. Sicherlich kann auch hier eine geringfügige Spaltung von Stärke, Dextrin und Disacchariden durch die Salzsäure des Magensaftes, der bis 0 5% HCl enthalten kann, theoretisch nicht von der Hand gewiesen werden. Aber bereits LONDON hat gezeigt, daß, bei Ausschluß von Rückströmungen aus dem Duodenum, Stärke und Dextrine im Hundemagen nicht gespalten werden. Die in geringen Mengen stattfindende Rohrzuckerspaltung wird durch die Wirkung der Salzsäure genügend erklärt[5]. Auch CARL SCHWARZ vermochte neuerdings wirksame amylolytische Fermente im Hundemagen nicht nachzuweisen[6]. Ebenso hatten ELLENBERGER und HOFMEISTER nach Fütterung von Hunden mit gekochtem Reis im Magen niemals Zucker und nur ganz geringe Erythrodextrinmengen gefunden.

[1]) J. WOHLGEMUTH, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 303.

[2]) A. LEBEDEW (Moskau, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 9, S. 392.

[3]) H. BIERRY, V. HENRI und A. RANC, Journ. de Physiol. 1911, Vol. 13, p. 700. — L. MASSOL, Compt. rend. 1911, Vol. 152, p. 902. — J. GIAJA, C. R. Soc. de Biol. 1912, Vol. 72, p. 2

[4]) Näheres A. SCHEUNERT, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 114—115.

[5]) LONDON, Phys u. path. Chymologie, Leipzig, Akad. Verlagsanst. 1913, S. 86.

[6]) C. SCHWARZ und Mitarbeiter, Pflügers Arch. 1926, Bd. 213, S. 577 (entgegen Angaben von FRIEDENTHAL!).

Dagegen findet beim omnivoren Schweine, das einen diastasereichen Speichel besitzt, im Magen stets eine gemischte amylolytisch-proteolytische Verdauung statt. — Gleich bei der Mahlzeit beginnt im Magen die Stärkeverdauung unter gleichzeitigem Einsetzen einer Milchsäuregärung. Die rein amylolytische Periode währt aber nur kurz und bald setzt die Proteolyse ein[1].

Ähnlich läuft nach den umfassenden Untersuchungen von ELLENBERGER, HOFMEISTER, SCHEUNERT und ihrer Mitarbeiter die Magenverdauung des Pferdes[2] ab. Zunächst wird infolge des hohen Alkaligehaltes des Pferdespeichels der Magen mit einer alkalischen Flüssigkeit erfüllt; dann tritt Milchsäure reichlich auf. Erst allmählich dringt die Salzsäure von der Fundusregion her in den Inhalt ein. Es bestehen erhebliche regionäre Unterschiede; aber stets gehen Stärke- und Eiweißverdauung nebeneinander her. Jedenfalls spielt der Kohlehydratabbau im Pferdemagen eine große Rolle; es können gleichzeitig über 100 g Zucker im Magen in gelöster Form vorhanden sein. Da wir nun gehört haben, daß der Pferdespeichel diastatisch nur sehr wenig wirksam ist, ist dies höchst überraschend. Die Erklärung dieses Widerspruches ist die, daß an der diastatischen Wirkung in erster Linie die in den vegetabilischen Nahrungsmitteln, sowie in den massenhaft anwesenden Bakterien vorhandenen Fermente wesentlich beteiligt sind.

Wie erfolgt nun die Verdauung im Darme des Pferdes? Der an sich verhältnismäßig kleine Magen entleert sich sehr rasch, zum Theile noch während des Fressens[3]. Der zwar lange, aber enge Dünndarm wird von der Nahrung sehr rasch passiert, so daß dieselbe schnell in das mächtig ausgebildete Coecum gelangt. Erst hier erfolgt die eigentliche Verdauung. (Wie? das werden wir später hören!) Wo aber erfolgt die Resorption? Man muß an einen Rücktritt von Verdauungsprodukten aus dem Coecum in den Dünndarm denken. Beobachtungen einer Antiperistaltik[4] sprechen tatsächlich dafür. (Ähnliches gilt auch für andere Herbivoren mit einhöhligem Magen, z. B. Kaninchen.) — So wird die Tatsache verständlich, daß bei den meisten Herbivoren der Pankreasgang erst weit unterhalb des Pylorus in den Darm einmündet[5].

Bei den Wiederkäuern tritt die Eiweißverdauung im Magen gegenüber der Kohlehydratverdauung ganz in den Hintergrund. Im Pansen und in der Haube wird durch Mazerations- und Gärungsvorgänge die Nahrung in einen weichen Brei umgewandelt. Sie kommt dann auf dem Umwege des Wiederkauens in den Psalter. Sie unterliegt hier einer weiteren mechanischen Einwirkung, wobei sich der Wassergehalt des Nahrungsbreies vermindert. Schließlich fließt dieser in den Labmagen, wo erst der peptische Eiweißabbau zu seinem Rechte gelangt, während die bakteriellen Prozesse durch die Salzsäure beeinträchtigt werden, die im Pansen und der Haube an der Spitze stehen. Auch Infusorien sind dort in ungeheuren Mengen zu finden. Bei weitem die Hauptmenge der Kohlehydrate, die im Pansen und der Haube gespalten werden, unterliegen einem anaerobem Gärungsvorgange, wobei massenhaft Fettsäuren und Gase auftreten[6]. Wir werden später noch Gelegenheit haben, uns mit diesen Gärungsvorgängen eingehender zu befassen.

Fermentative Kohlehydratverdauung im Darme.

Jedenfalls wird man im allgemeinen annehmen dürfen, daß sowohl die Aufspaltung als auch die Resorption der Kohlehydrate sich weitaus ihrem Hauptanteile nach erst im Darme vollzieht, wo dieselben vor allem

[1] Unters. von ELLENBERGER und HOFMEISTER. Vgl. SCHEUNERT l. c., S. 128.
[2] Vgl. SCHEUNERT l. c., S. 130—133.
[3] Nach ELLENBERGER.
[4] GRÜTZNER. ELLIOT und BERTLEY-SMITH. CANNON.
[5] Näheres: W. BIEDERMANN, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2I, S. 1441—1444.
[6] Vgl. BIEDERMANN l. c. S. 1344—1348. — SCHEUNERT, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 139 ff.

der mächtigen Wirkung der Pankreasdiastase, jedoch auch anderer Fermente (Invertin, Maltase, Laktase) unterliegen. Die Stärke erfährt im Darme bekanntlich einen stufenweisen Abbau. Ob es an der Zeit wäre, das alte, vieldiskutierte Schema

Stärke → Erythrodextrin → Achroodextrin → Maltose → Glukose

durch ein moderneres zu ersetzen, soll hier nicht weiter erörtert werden. Einiges darüber ist schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 8, S. 99) gesagt worden.

Anteil des Pankreas an der Produktion kohlehydratspaltender Fermente.

Da der Pankreasdiastase bei der normalen Aufspaltung der Kohlehydrate im Darme, wie gesagt, der Löwenanteil zukommt, ist es nicht ohne weiteres einzusehen, wieso es geschieht, daß auch nach Ausschaltung des Pankreassekretes[1]) durch Unterbindung der Pankreasausführungsgänge beim Hunde, wie dies z. B. in den Versuchen von ROSENBERG der Fall war, neun Zehntel der verfütterten Amylazeen resorbiert werden können. Es ist dies, im Grunde genommen, um so merkwürdiger, als beim Hunde eine diastatische Wirkung des Speichels, der Galle und des Darmsaftes zum mindesten unter normalen Verhältnissen praktisch kaum in Betracht kommt. Wird das Pankreas exstirpiert, so erscheint die Kohlehydratresorption stärker gestört (wenngleich MINKOWSKI und ABELMANN auch in diesem Falle ihre Hunde noch befähigt fanden, mehr als die Hälfte verfütterter Amylazeen zu resorbieren). Ob man wirklich genötigt ist, dem Pankreas, außer seiner bekannten innersekretorischen Funktion, auch noch eine gesonderte rätselhafte Rolle bei der Resorption zuzuschreiben, wie dies LOMBROSO[2]) tun will, ist mir recht zweifelhaft. Vergessen Sie nicht, daß die Totalexstirpation des Pankreas ein sehr schwerer Eingriff ist, der den ganzen Haushalt sozusagen »durcheinanderbringt«. Warum sollte er also gerade die Kohlehydratresorption ganz unberührt lassen?

PAWLOW hat die von ihm aufgestellte Lehre von der Adaptation der Verdauungssäfte an die jeweilige Beschaffenheit der aufgenommenen Nahrung in konsequenter Weise verfochten. Speziell in bezug auf die milchzuckerspaltende Funktion des Pankreas haben WEINLAND[3]) und andere[4]) behauptet, daß dieselbe durch Milchfütterung bei Hunden und neugeborenen Menschen erheblich gesteigert bzw. erst ausgelöst wird; doch vermochten andere Untersuchungen keinerlei Bestätigung derartiger Angaben zu erbringen[5]).

Angesichts des bei späterer Gelegenheit[6]) zu erörternden Umstandes, daß das fettspaltende Ferment des Pankreas in seiner Wirkung durch den Zutritt der Galle sehr erheblich gesteigert wird, es ist nicht ohne Interesse, daß die Galle auch auf die Verdauung der Stärke einen günstigen Einfluß übt; derselbe soll angeblich durch den Umstand zu erklären sein, daß die Gallensalze die Oberflächenspannung des Stärkekleisters erniedrigen[7]).

---

1) Vgl. d. einschläg. **Literatur:** J. MUNK, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 308.
2) W. LOMBROSO (Turin), Hofmeisters Beiträge 1906, Bd 8, S. 61.
3) E. WEINLAND (München), Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38, S. 607; 1900, Bd. 40, S. 386.
4) F. A. BAINBRIDGE (Univ. Coll. London), Journ. of Physiol. 1905, Bd. 31, S. 98. — P. SIOTO (Labor. Fano), Arch. d. Fisiol. 1907, Bd. 4, S. 116. — O. MARTINELLI (Bologna), Zentralbl. f. Stoffwechselkr. 1907, Bd. 8, S. 481.
5) R. ADERS PLIMMER, Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 93; 1906/1907, Bd. 35, S. 20. — J. IBRAHIM und L KAUMHEIMER, Zeitschr f physiol. Chem. 1909, Bd. 62.
6) Dagegen ist es ARMIN v. TSCHERMAK gelungen (Biochem Zeitschr., 1912, Bd. 45, S. 452) eine adaptative Fermentbildung an einem Beispiele nachzuweisen: Während Jnulin und Lichenin von den Verdauungssäften normaler Kaninchen nur in sehr unvollkommenen Maße oder gar nicht gespalten werden, ist dies nach dauernder Fütterung mit Topinambur inulinhaltig) und isländischem Moos (Lichenin, vgl. Vorl. 8, S. 102) in hohem Grade der Fall. Doch kann diese erhöhte Fähigkeit zur Kohlehydrataufspaltung nicht als streng spezifisch angesehen werden.
7) G. BUGLIA (Labor. Bottazzi, Neapel), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 239.

Resorption der Zuckerarten.

In bezug auf die Resorptionsvorgänge im Darme ist die Tatsache von besonderer Wichtigkeit, daß die Darmwand nicht nur für hochmolekulare Kolloide, sondern auch für die Disaccharide im Vergleiche zu den Monosacchariden ganz auffallend schlecht permeabel ist. Es ist dies mit Recht so gedeutet worden, daß die Darmwand anscheinend nur solche Zucker leicht passieren läßt, die von den Gewebszellen leicht verbraucht werden können[1]). Daß aber die letzteren mit der Mehrzahl der Disaccharide nichts anzufangen wissen, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß sowohl Rohrzucker als auch Laktose, wenn man sie parenteral, also subkutan oder intravenös beibringt, ihrer Hauptmenge nach einfach unverändert ausgeschieden werden[2]). Wenn für die Maltose nicht auch das gleiche gilt, so verdankt sie dies dem Umstande, daß das Blut ein Ferment enthält, die »Maltase«, welches auch den parenteral eingeführten Zucker noch nach seinem Übergange in die Blutbahn zu Glukose aufzuspalten vermag. Da der Mensch nun ganz ungeheuere Rohrzuckermengen (300 g und mehr) vom Darme aus aufzunehmen vermag, ohne daß Zucker in den Harn übertritt, so ergibt sich ohne weiteres die Tatsache, daß die Doppelzucker im allgemeinen und sicherlich auch die hochmolekularen Kohlehydrate vor dem Eintritte in die Blutbahn einer vollständigen Spaltung anheimfallen[3]).

Diese Regel wird auch durch den Umstand nicht umgestoßen, daß, wie v. MERING, OTTO und andere nachgewiesen haben, nach kohlehydratreicher Nahrung dextrinartige Kohlehydrate im Pfortaderblute auftreten können[4]), und daß solche in geringer Menge im normalen Harne, viel reichlicher jedoch beim Diabetes nachweisbar sind[5]).

Was den Resorptionsmodus der Zucker weiter betrifft, tritt nach den Untersuchungen von LONDON die Kohlehydratresorption im Magen ganz in den Hintergrund. Wird eine konzentrierte Zuckerlösung in den Dünndarm eingebracht, so wird einerseits Zucker resorbiert, andererseits Wasser in das Darmlumen abgegeben, bis eine Verdünnung der Zuckerlösung auf etwa 6–8% erfolgt ist; worauf dann bei diesem Konzentrationsgrade die Resorption sehr rasch erfolgt[6]). Nach Untersuchungen aus dem Laboratorium RÖHMANNS erreicht übrigens die Resorption von Traubenzucker aus dem Darme ihr relatives Maximum bei einer Konzentration, die dem osmotischen Drucke des Blutserums entspricht[7]).

Japanische Autoren haben bei Hunden mit durchtrennten Rückenmarkswurzeln einige Gramm Glukose oder Lävulose pro Kilo in den Magen eingeführt. Das Maximum der Hyperglykämie war nach ½—1 Stunde erreicht, die Hyperglykämie dauerte im Falle der Glukose 4—5 Stunden, bei der Lävulose 8—9 Stunden[8]).

---

1) Vgl. E. H. STARLING, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 241—242.

2) Nach ABDERHALDEN und seinen Mitarbeitern (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 90, S. 369, 419) vermag das Serum normaler Tiere Rohrzucker nicht zu spalten. Dagegen konnte in Übereinstimmung mit WEINLAND festgestellt werden, daß das Serum durch parenterale Beibringung von Rohrzucker die Fähigkeit erlangt, denselben zu spalten. Dem Milchzucker gegenüber bleibt aber ein derartiges Serum unwirksam.

3) Vgl. H. BIERRY, Biochem Zeitschr, 1912. Bd. 44, S. 402, 405, 426.

4) Vgl. J. MUNK, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 306.

5) K. v. ALFTHAN, Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harne, Helsingfors 1904, S.A.

6) E. S. LONDON und W. W. POLOWZOWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 56, S. 518; 1908, Bd. 57, S. 529.

7) K. OMI (Labor. Röhmann Breslau), Pflügers Arch. 1909, Bd. 126, S. 428.

8) J. SATAKE mit FUJII und HIRAYAMA (Sendai) Tohoku Journ. of exper. Med. 1926, Vol. 7, p. 522, 535. — ELISE PORTER und G. J. LANGLEY (Manchester) fanden nach Zufuhr von je 50 g Glukose Blutzuckerwerte von 0,08—0,15%, wobei der Höhepunkt nach ½—1 Stunde erreicht war (Lancet 1926, Vol. 211, p. 947).

Versuchsreihen an Ratten haben gezeigt, daß verschiedene Zuckerarten vom Darme aus sehr verschieden schnell resorbiert werden (d-Glukose = 100, d-Galaktose = 110, d Fruktose = 43, d-Mannose = 19, l-Xylose = 15, l-Arabinose = 9); dagegen werden verschiedene Zucker von der Peritonealhöhle aus gleich schnell resorbiert und auch für das Eindringen in das Innere von Organen bestehen anscheinend derartige große Unterschiede nicht[1].

Mag sein, daß auch die weißen Blutzellen bei Verdauung und Resorption der Kohlehydrate eine gewisse Rolle spielen. Nach Untersuchungen eines japanischen Autors[2]) wandern physiologischerweise Lymphozyten aus der Darmschleimhaut des Meerschweinchens ins Darmlumen aus. Im Hunger und nach Eiweißkost tritt eine auffallende Verminderung, nach Stärke- sowie auch nach Fettnahrung eine Vermehrung zutage. Sehr zahlreiche der auswandernden Lymphozyten sind im Zerfalle begriffen. Der Autor schreibt dem Vorgange eine unbekannte Rolle bei der Stärkeverdauung zu.

Einwirkung der Diastase auf verschiedene Stärkearten.

Die Verwertung komplexer Kohlehydrate im Organismus ist übrigens offenbar ein viel komplizierterer Vorgang, als man dies früher angenommen hatte. So hat z B. SIEGMUND LANG bei vergleichenden Untersuchungen über die Einwirkung der Pankreasdiastase auf Stärkearten von verschiedener Herkunft festgestellt, daß die Haferstärke, welche dem Abbau zu Produkten, die sich nicht mehr mit Jod färben, am meisten Widerstand entgegengesetzt, am leichtesten in Zucker umgewandelt wird; umgekehrt wird Kartoffelstärke, welche besonders leicht zu Achroodextrin zerfällt, auffallend langsam verzuckert. Das Verhalten der Haferstärke zum diastatischen Fermente bietet also keinesfalls eine Erklärung für die auffallend günstigen Wirkungen der »Haferkuren«, wie sie v. NOORDEN zur Behandlung des Diabetes empfohlen hat. Andererseits müssen wir uns aber fragen, ob es denn wirklich angängig ist, wie dies jetzt zumeist geschieht, das Verschwinden der Jodreaktion zur Grundlage der quantitativen Beurteilung diastatischer Effekte zu machen und ob man nicht besser daran täte, die Wirkungsstärke diastatischer Fermente, wie LANG es vorgeschlagen hat, nach der Menge des gebildeten Endproduktes, des Traubenzuckers, als nach derjenigen eines willkürlichen Zwischenproduktes zu beurteilen. Schließlich ist es ja doch das Endprodukt, auf das es für die Zwecke des Organismus ankommt[3]).

Zelluloseverdauung.

Ich möchte nunmehr zu jenem Probleme übergehen, welches mir unter den mit den Schicksalen der Kohlehydrate im Verdauungstrakte zusammenhängenden Fragen gegenwärtig am interessantesten scheint: Das Problem der Zelluloseverdauung.

Verschwinden der Rohfaser aus dem Verdauungstrakte.

Angesichts der gewaltigen Mengen von Zellulose, welche Pflanzenfresser mit der Nahrung zu sich nehmen, mußte sich die Frage aufdrängen, ob und in welcher Art eine physiologische Ausnutzung derselben im Organismus erfolgt. Schon die älteren Untersuchungen von HAUBNER, HENNEBERG und STOHMANN, V. HOFMEISTER, WEISKE, KNIERIEM u. a. lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß beim Pflanzenfresser ein Teil der

[1]) C. F. CORI, HILDA G. GOLTZ and GERTY T. CORI. Proc. Soc. Exp. Biol. 1925/26, Vol. 22/23. — C. F. CORI, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 66, p. 691.

[2] K SATAKE. Japanese Journ of Med Sciences, V. Pathology, Vol. 1, Nr. 1.

[3]) S. LANG (Med. Klinik F. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1910, Bd. 8.

verfütterten »Rohfaser« (also jenes Gemenges von Zellulosen, Hemizellulosen, Pentosanen, Lignin u. dgl. welches nach Erschöpfung pflanzlicher Futterstoffe mit verdünnter Säure, Lauge, Alkohol und Äther zurückbleibt) tatsächlich aus dem Darme verschwindet[1]). Es handelt sich dabei nicht etwa um subtile Dinge, sondern im Gegenteil um ganz grobe Verhältnisse, insoferne der Anteil der aufgenommenen Zellulose, der im Digestionstrakte verschwindet und mit den Exkrementen nicht mehr zum Vorscheine kommt, bei den pflanzenfressenden Haustieren auf 30—70% geschätzt wird. Der Grad der »Ausnützung« hängt in erster Linie von der Beschaffenheit der Zellulose ab. Diejenige des Heues und in noch höherem Grade diejenige zarter junger Pflanzen wird weit leichter angegriffen, als z. B. die der Samenschale des Hafers und der Gerste, welche für ganz oder für nahezu ganz unverdaulich gilt. Überraschenderweise scheinen Vögel, auch die typischen Körnerfresser, die Zellulose gar nicht zu verdauen; W. BIEDERMANN[2]) meint, es werde dies verständlich, wenn man bedenkt, daß von Pflanzennahrung lebende Vögel durchwegs einen kräftig entwickelten Muskelmagen besitzen. durch dessen mechanische Tätigkeit eine feine Zerkleinerung des Körnerfutters auch ohne chemische Lösung der Zellulosehüllen ermöglicht wird.

Dem Fleischfresser, insbesondere dem Hunde schien nach SCHEUNERTS[3]) Untersuchungen das Vermögen der Zelluloseverdauung gänzlich abzugehen. Auch vermag der Hund tatsächlich vermahlenes Filtrierpapier nicht zu verdauen. (Kaninchen dagegen vermochten mit 25%, Hammel gar mit 50% davon fertig zu werden.)[4]) Dagegen hat RUBNER[5]) festgestellt, daß der Hund nicht unbeträchtliche Mengen feinverteilter Holzmasse zu resorbieren vermag, insbesondere einen wesentlichen Teil der darin in Form von Pentosanen enthaltenen Pentosen. Ähnliches gilt für die Zellmembranen der Kleie. Die einzelnen Bestandteile der Zellwand werden im Darme des Hundes in sehr verschiedener Weise angegriffen. Die Zellulose wird sicherlich sehr viel schlechter aufgenommen, als Pentosan; doch hält RUBNER auch die reine Zellulose nicht für ganz unverdaulich.

Der Mensch scheint sich in bezug auf sein Verhalten gegenüber der Zellulose den Pflanzenfressern anzureihen. Es wird angegeben, daß derselbe reichliche Mengen der in Form von Gemüsen und Obst eingeführten Zellulose und Hemizellulose zu verdauen vermag. Der Vorschlag, dergleichen bei schweren Diabetikern als Ersatz für die gewöhnlichen, leicht resorbierbaren Kohlehydrate zu verwenden, beruht auf der, wie wir später sehen werden, vorderhand noch durchaus unbewiesenen Annahme, daß die Zellulose ganz analog der Stärke und nur viel langsamer als diese zu Zuckern abgebaut werde[6]). Die Zellmembran der Kartoffeln ist eben-

---

[1]) **Literatur über Zelluloseverdauung:** A. SCHEUNERT, Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 5, S. 188—197. — W. BIEDERMANN, Handb. d. vergleich. Physiol. 1911, Bd. 2I, S. 1314—1344.

[2]) l. c. S. 1314.

[3]) A. SCHEUNERT und E. LÖTSCH, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909, Nr. 47; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65, S. 219; Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20, S. 10. — H. LOHRISCH, Zeitschr. f. physiol. Chem 1910, Bd. 69, S. 143. — H. v. HÖSSLIN (Halle), Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 54, S. 395.

[4]) K THOMAS, H. PRINGSHEIM u Mitarb., Arch. f. (An. u) Physiol. 1918.

[5]) M. RUBNER, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1915, S. 85, 104, 135, 145, 154.

[6]) H. LOHRISCH Med. Klin. Halle) Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 5, S. 478. — F. MOELLER (Med. Klin. Halle), Inaug.-Diss. Halle 1911 u Intern. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen 1910, Bd. 1, S. 325. — F. SCHILLING, Arch. f. Verdauungskr. 1910, Bd. 16, S. 720. — W. BIEDERMANN, Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2I, S. 1315.

o wie diejenige der Blattgemüse, Mohrrüben und mancher Obstarten zu ıehr als 90% verdaulich, was für die Volksernährung sehr wichtig ist. Die Menge der Zellmembran, an deren Aufbau Zellulose, Pentosane und ignin beteiligt sind, beträgt bei Kartoffeln etwa 5%, bei Blattgemüsen is 35% der Trockensubstanz.) Die Zellmembran der Zerealien wird ur bis 40% resorbiert; der Säfteverlust infolge gesteigerter Darmsekretion larf dabei nicht außer acht gelassen werden[1]).

Japanische Autoren[2]) haben festgestellt, daß Personen, welche längere ;eit eine gemischte Nahrung erhalten hatten, die aus Brot, Reis, Gerste, Kartoffeln, Bohnen, Fleisch und Fisch zusammengesetzt war, die Zellu- ose zu etwa 75% verdauten.

Ein für die Landwirtschaft außerordentlich wichtiges Problem ist dasjenige des lährwertes des Strohes. Die Rohfaser des Strohes ist beim Pferde restlos ver- aulich[3]). Auch für Wiederkäuer ist das Stroh ein brauchbares Nahrungsmittel. Für ichweine dagegen ist selbst Strohmehl ein unnützer Ballast. Für Menschen hat sich trohmehl und selbst Strohbrot nach N. ZUNTZ als ganz wertlos erwiesen[4]). Man at empfohlen, das Stroh durch Dämpfen mit verdünnter Natronlauge unter Druck erdaulich zu machen[5]); andererseits hat man auch versucht, das Stroh durch Dämpfen ıit verdünnter Salzsäure unter Druck »aufzuschließen«[6]).

Mechanische Aufschließung pflanzlicher Nahrung.

HANS FRIEDENTHAL hat übrigens seinerzeit die Aufmerksamkeit auf eine neue ieite des Problemes der vegetarischen Ernährung gelenkt, die mir das allergrößte nteresse zu verdienen scheint. Im allgemeinen ist der Mensch nur befähigt, die mit Reservestoffen angefüllten Pflanzenteile (wie Früchte, Wurzeln und Knollen) zu ver- verten, während gerade die eiweißreichsten Pflanzenteile, namentlich die Blätter, veder im rohen, noch im gekochten Zustande wirklich ausgenützt werden können. Es ıat sich nun aber herausgestellt, daß es durch feinstes maschinelles Pulvern möglich st, getrocknete Grünpflanzen derart zu zerkleinern, daß der allergrößte Teil der ;ellwände zerrissen und der Zellinhalt der Wirkung der Verdauungssäfte zugänglich ;emacht wird. Man erhält so die Grünpflanzen in Form eines feinen Pulvers, welches ıicht, wie es die in der gewöhnlichen Form zugeführten groben Pflanzenteile zu tun)flegen, beim Passieren des Darmes eine vermehrte Peristaltik auslöst und das mit ler größten Leichtigkeit verdaut wird. Es ist so gelungen, Säuglinge unter 6 Monaten, lenen bisher auf keine Weise Gemüse beigebracht werden konnten, Spinat- oder Karottenpulver mit der Milch aus der Flasche trinken zu lassen, ohne daß irgend- velche Verdauungsstörungen sich bemerkbar gemacht hätten. Es ist sicherlich nicht)hne Wert, daß man imstande ist, mit einem Löffel des Pulvers, das man in der Milch aufschwemmt, dem Säuglinge Eisen, anorganische Salze, Nukleinstoffe und Lipoide zuzuführen. Vielleicht hat aber die Sache noch eine viel größere Bedeutung, nsoferne hier eine Möglichkeit winkt, weite Landstrecken, die bisher nur auf dem Jmwege der Viehzucht der Ernährung des Menschen dienstbar werden konnten, in viel direkterer und rationellerer Weise auszunützen[7]). Der Wunsch, Menschen zu Gras- und Blätterfressern zu machen, mag Ihnen vielleicht auf den ersten Blick recht ächerlich erscheinen. Vergessen Sie aber nicht, daß es nicht immer die schlechtesten Errungenschaften des Menschengeschlechtes waren, (— ich erinnere Sie an die Dampf- naschine, das Leuchtgas und die Elektrizität —), welche in ihren ersten Anfängen

---

1) M. RUBNER, Berl. klin. Wochenschr. 1918. — M. RUBNER u. K. THOMAS, Arch. f. (An u.) Phys. 1918. — Bei gemischter Kost rechnet RUBNER mit 6—8% Kalorien- verlust und mit 20—25% Stickstoffverlust.

2) KOHMOTO u. SAKAGUCHI, Tokyo Journ. of Biochem. 1926, Vol. 6, p. 61.

3) VAN DER HEIDE, STEUBER u. N. ZUNTZ, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 73, S. 161.

4) KERP, SCHRÖDER u. PFYL, Arb d. Berliner Gesundheitsamtes 1915, Bd. 50, S. 232.

5) F. LEHMANN Göttingen', DRP. 307616, Kl. 53g, 1916.

6) STUTZER (Königsberg), Landw. Versuchsstationen 1915, Bd. 87, S. 228.

7) H. FRIEDENTHAL (Nikolassee bei Berlin), Pflügers Arch. 1912, Bd. 144, S. 152; Umschau 1912, S. 649.

von der Mehrzahl der Zeitgenossen nur von der humoristischen Seite aufgefaßt worden sind. Vielleicht stehen wir hier vor einer jener Möglichkeiten, das Dasein späterer Generationen leichter zu gestalten, als es den jetzt Lebenden zuteil geworden ist.

Bestimmung der Zellulose.

Die in bezug auf die Ausnutzbarkeit der Zellulose bestehenden Meinungsdifferenzen sind zum Teile durch die Unvollkommenheit der zur quantitativen Bestimmung der Zellulose angewandten Methoden verschuldet worden. Die vielbenutzte Methode von LANGE beruht auf der unzutreffenden Vorstellung, daß die Zellulose selbst durch schmelzendes Alkali nicht angegriffen wird. Auch das Verfahren von SIMON und LOHRISCH, bei dem das zu untersuchende Material mit 50%iger Lauge erhitzt, sodann mit Wasserstoffsuperoxyd entfärbt wird, ist nach SCHEUNERT[1]) mit großen Verlusten verbunden. Der Genannte empfiehlt zur Bestimmung der Zellulose einfach so vorzugehen, daß die zu prüfende Substanz zunächst mit sehr konzentrierter Lauge erhitzt, der ungelöste Rückstand auf einem gehärteten Filter ausgewaschen und schließlich zur Wägung gebracht wird. Der Aschengehalt der so erhaltenen Zellulose muß eventuell berücksichtigt werden.

Zur Bestimmung der Zellulose in den Fäzes wird die Behandlung derselben mit Kalilauge und verdünnter Schwefelsäure, Filtration durch ein Goochfilter und Extraktion des Filterrückstandes mit heißem Wasser, Alkohol, Äther und Natriumhypochlorit empfohlen[2]).

Ein neues Zellulosebestimmungsverfahren beruht auf der Verzuckerung derselben. Wird z. B. Filtrierpapier einige Stunden lang mit der 10fachen Menge 80%iger Schwefelsäure stehen gelassen, dann auf je einen Teil der Schwefelsäure die 15fache Wassermenge hinzugefügt, so erhält man eine klare Lösung. Wird nunmehr 5 Stunden lang unter Rückflußkühlung am siedenden Wasserbade erwärmt, so geht die Zellulose quantitativ in Glukose über. Von der so gefundenen Gesamtzuckermenge kann man das durch Kochen mit 2%iger Salzsäure leicht hydrolysierbare Kohlehydrat abziehen[3]).

Cytasen.

In welcher Art erfolgt nun die Verdauung der Zellulose? Es lag da sicherlich am nächsten, anzunehmen, daß der Organismus der Pflanzenfresser, ebensogut wie er für die Eiweiß-, Zucker- und Fettspaltung Fermente produziert, auch für die Zellulosespaltung ein diesem besonderen Zwecke angepaßtes Ferment beistellen könnte.

Diese Vorstellung hat auch tatsächlich für niedere Tiere eine experimentelle Begründung gefunden. Wir verdanken den schönen Untersuchungen von BIEDERMANN[4]) die Feststellung, daß das Lebersekret gewisser Mollusken und Krustazeen wirklich ein sehr wirksames zelluloselösendes Ferment, eine »Cytase« enthält. Läßt man z. B. das Lebersekret einer Weinbergschnecke auf dünne Schnitte durch das stärkeführende Endosperm eines Weizenkornes einwirken, so bemerkt man eine schnelle Lösung der Zellmembranen, die erfolgt, noch ehe die eingeschlossenen Stärkekörner merklich angegriffen worden sind. Noch überraschender jedoch ist die Energie, mit der der Schneckenmagensaft etwa auf die mächtig verdickten und außerordentlich widerstandsfähigen Zellwände des Dattelendosperms, der Steinnuß oder der Kaffeebohne lösend einwirkt. Es ergab sich weiterhin, daß die verschiedenen Zellulosen und Hemizellulosen unter der Einwirkung der Cytase in dieselben Bruch-

---

[1]) A. SCHEUNERT, Handb. d. bioch. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 3, S. 277—280. — W. GRIMMER und A. SCHEUNERT, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910, Nr. 7.

[2]) KOHMOTO und SAKAGUCHI l. c.

[3]) KIESEL und SEMIGANOVSKY (Moskau), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1927, Bd. 60, S. 333.

[4]) W. BIEDERMANN u. P. MORITZ, Pflügers Arch. 1898, Bd. 73, S. 219.

stücke zerfallen (Glukose, Mannose, Galaktose, Pentosen usw.), die bei der Spaltung durch kochende Mineralsäuren entstehen. Es handelt sich hier also um eine richtige hydrolytische Spaltung. Die Angaben BIEDERMANNS haben durch eine Reihe von Nachprüfungen[1]), insbesondere seitens französischer Autoren[2]) volle Bestätigung gefunden.

Die Hoffnung, ein analoges Ferment auch im Darme pflanzenfressender Säugetiere nachweisen zu können, ist nicht in Erfüllung gegangen. Der durch Berkefeld-Filter u. dgl. von Mikroorganismen mit Sicherheit befreite Darminhalt der Säugetiere erwies sich der Zellulose gegenüber stets als unwirksam[3]). Wurde die Zellulose durch Zusatz von Zucker, welchen zahlreiche Bakterien, insbesondere Anaerobier, als Energiequelle jedem anderen Materiale vorziehen, vor dem Angriffe der Mikroorganismen geschützt, so blieb hier jede Zellulosespaltung aus; — ein Befund, der kaum verständlich wäre, wenn es sich um eine hydrolytische Spaltung durch die Wirkung von Cytasen handeln würde[4]).

Nun hat ELLENBERGER[5]) schon vor vielen Jahren darauf hingewiesen, daß die in pflanzlichen Nahrungsmitteln selbst enthaltenen Enzyme insbesondere saccharifizierende und proteolytische Fermente bei der Verdauung der Nahrung mit wirksam sein und so den vom tierischen Organismus beigestellten Verdauungssäften zu Hilfe kommen können. Man hat nun daran gedacht, daß dies insbesondere auch für in der Nahrung selbst enthaltene Cytasen gelten könnte[6]), jedoch anscheinend mit Unrecht; schon aus dem Umstande, daß bei der Autolyse von Körnerfrüchten keine Verminderung des Zellulosegehaltes eintritt, dürfte, wie SCHEUNERT[7]) meint, hervorgehen, daß derartigen pflanzlichen Cytasen für die Verdauung der Zellulose keinerlei Bedeutung zukommt.

Bedeutung symbiotischer Mikroorganismen.

Es bleibt also nichts übrig, als sich mit der Vorstellung abzufinden, daß die Zelluloseverdauung eine Wirkung der im Digestionstrakte enthaltenen Mikroorganismen sei. Ich habe Sie schon bei früherer Gelegenheit auf die biologische Bedeutung der in ungeheueren Massen den Darm bevölkernden kleinsten Lebewesen aufmerksam gemacht. »Es ist von größtem Interesse und, wie mir scheint, kaum genügend hervorgehoben worden«, sagt W. BIEDERMANN[8]), »daß wir es hier mit einem typischen Fall von Symbiose zu tun haben, indem fremde, von außen aufgenommene Mikroorganismen durch ihren Lebensprozeß die Auswertung der aufgenommenen Nahrungsstoffe nicht nur erleichtern und befördern, sondern überhaupt erst ermöglichen.« Dabei spielen neben Bakterien auch Schimmelpilze eine Rolle.

Vielleicht auch bietet uns eine von EBERLEIN[9]) herrührende sinnreiche Hypothese den Schlüssel zum Verständnis dieser Vorgänge. Im Ver-

---

1) E. MÜLLER, Pflügers Arch. 1901, Bd. 83, S. 619.

2) H. BIERRY, J. GIAJA, M. PACAUT, G. SEILLÈRE u. a. in den C. R. Soc. de Biol. H. BIERRY und J. GIAJA (Sorbonne, Paris), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 370.

3) A. SCHEUNERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 9, sowie die Vers. von ELLENBERGER, V. HOFMEISTER, HOLDEFLEISS und H. T. BROWN, siehe SCHEUNERT, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 185.

4) H. v. HÖSSLIN und E. J. LESSER (physiol. Inst. u. med. Klin. Halle), Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 64, S. 47.

5) W. ELLENBERGER, Skandin. Arch. f. Physiol. 1906, Bd. 18, S. 306 und frühere Arbeiten.

6) P. BERGMANN (Labor. J Bang, Lund). Skand. Arch. f. Phyiol. 1906, Bd. 18, S. 119.

7) A. SCHEUNERT und W. GRIMMER, Zeitschr. f physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 27.

8) W. BIEDERMANN, Handb. d. vergl Physiol. 1911, Bd 2 I, S. 1330.

9) R. EBERLEIN, Zeitschr f. wissensch. Zool. 1895, Bd. 49, S. 233. — A. SCHEUNERT, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909, Nr 45. — E. LIEBETANZ, Arch. f. Protistenk. 1910, Bd. 19, S. 19. — W. BIEDERMANN, Handb. d. vergl. Physiol. 1911, Bd. 2 I, S. 1337—1344. — A. SCHEUNERT, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 189—190.

dauungstrakte der Pflanzenfresser, namentlich im Vormagen der Wiederkäuer, finden sich neben Bakterien regelmäßig ganz ungeheuere Mengen von Infusorienarten, die mit dem Heu- und Grünfutter hineingelangen, sich kolossal vermehren und die möglicherweise für den normalen Vorgang der Zelluloseverdauung unentbehrlich sind. Es wäre immerhin einleuchtend, daß derartige Mikroorganismen dem Pflanzenfresser einen Teil seiner Verdauungsarbeit abnehmen, indem sie auf eigene Rechnung mittelst Cytasen die Zellulose verzuckern und zum Aufbau ihres Körpersubstrates verwenden, später aber, wenn sie absterben und verdaut werden, das assimilierte Material auf indirektem Wege dem Wirtstiere zugute kommen lassen. Die Prüfung dieser Hypothese wird durch den Umstand erschwert, daß es bisher anscheinend nicht gelungen ist, die Parasiten des Wiederkäuermagens künstlich zu züchten.

Sicher ist, daß die trübe Flüssigkeit, die man erhält, wenn man den Cöcal- oder Koloninhalt frisch geschlachteter Pferde durch ein Haarsieb treibt, imstande ist, kräftig Zellulose, ja sogar Holzmehl zu lösen[1]). Während tierisches Eiweiß von den Panseninfusorien anscheinend nicht aufgenommen wird, werden Stärkekörner gierig gefressen, in Vakuolen verdaut und im Ektoplasma in Form von Glykogen abgelagert. Ebenso werden Bruckstücke grüner Pflanzenteile gierig verschlungen[2]).

Nach Carl Schwarz[3]) werden in den Vormägen der Wiederkäuer sehr große Stickstoffmengen von den Mikroorganismen gespeichert. — Nach C. Brahm werden von den im Pansen enthaltenen Bakterien nicht nur Zuckerarten, Dextrine und Stärke, sondern auch gequollene Zellulosen unter Kohlensäureentwicklung angegriffen[4]).

Daß also Zellulose im Organismus verwertbar ist, unterliegt keinem Zweifel mehr.

Vergärung und Abbauprodukte der Zellulose.

Was wissen wir nun über den Mechanismus dieses Verwertungsvorganges?

Da ist vor allem die (insbesondere durch die Untersuchungen von Popoff, Zuntz, Hoppe-Seyler, Tappeiner und Omeliansky klargelegte) Tatsache der Sumpfgasgärung, welcher die Zellulose im Darmkanale unterliegt und bei der sie zu Sumpfgas und Kohlensäure sowie zu flüchtigen Fettsäuren (Essigsäure, Isobuttersäure, Valeriansäure) zerfällt. Man hat früher die Sumpfgasgärung der Zellulose meist zu einer Wasserstoffgärung derselben in Parallele gestellt. Aus Untersuchungen aus dem Laboratorium von N. Zuntz[5]) (— dabei wurden die Gärgase direkt durch Punktion dem Verdauungsapparate einer Ziege entnommen, deren Pansen in eine Wunde der Bauchwand eingenäht worden war —) geht jedoch hervor, daß der Wasserstoffgehalt der Gärgase niemals 10% des gleichzeitig gefundenen Methans übersteigt. Unter

---

1) Wäntig und Giersch (Labor. v. Scheunert), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1919, Bd. 107.

2) Trier (Labor. v. Mangold), Zeitschr. f. vergl. Physiol. 1926, B. 4, S. 305.

3) C. Schwarz (Tierärztl. Hochsch. Wien), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 156, S. 130.

4) C. Brahm (Berl. Landw. Hochsch.), ebenda 1926, Bd. 178, S. 28. Eine geeignete Nährlösung enthält 250 g $(NH_4)_2SO_4$, 1 g K_2HPO_4, 0,5 g $MgSO_4$, 2,0 g NaCl auf 1000 Wasser, außerdem auf 5 g Trockensubstanz 1 g $CaCO_3$.

5) J. Markoff (Labor. N. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 211.

normalen Verhältnissen scheint die Sumpfgasgärung entschieden die Oberhand zu haben, zum mindesten, solange die Reaktion des Gärungsgemisches eine saure ist. Eine einfache chemische Formulierung dieses Gärungsvorganges ist vorderhand nicht möglich.

Was den Ort betrifft, wo sich die Aufschließung zellulosereicher Nahrung in erster Linie vollzieht, kommt bei den Wiederkäuern hier der Vormagen (Pansen) in Betracht; bei anderen pflanzenfressenden Säugetieren mit einhöhligem Magen, wie z. B. beim Pferde und dem Kaninchen, fällt offenbar eine analoge Rolle bei der Verarbeitung der Zellulose dem mächtig entwickelten Blinddarme zu[1]. Beim Menschen scheint das Colon der Sitz der Zelluloseverdauung zu sein[2].

Die Frage, ob die vergorene Zellulose überhaupt einen Nährwert besitzt, ist von älteren Stoffwechselphysiologen mehrfach verneint worden. Neuere Forschungen[3] lassen aber nicht den mindesten Zweifel darüber zu, daß die Zellulose, namentlich wenn nicht andere, leichter verwertbare Nahrungsmittel reichlich vorhanden sind, für die Ernährung tatsächlich herangezogen wird und daß ihr unter Umständen sogar derselbe Nährwert wie der Stärke zugeschrieben werden muß.

Wie sollen wir dies nun verstehen? Abgesehen von der Tatsache, daß die Zellulosegärung, wenn wir sie extra corpus nachahmen (— etwa, indem wir eine Suspension von Zellulose in Fleischextrakt mit Darminhalt impfen —), nur sehr langsam fortschreitet, während im Tierkörper gewaltige Zellulosemengen relativ schnell verschwinden (so hat man beim Pferde in einem Tage 2 kg Zellstoff verschwinden gesehen), entstehen bei der Gärung Produkte (wie Methan, Essigsäure, Buttersäure), die für den Körper entweder gar nicht oder doch wohl nur schwer angreifbar sind. Hier klafft also in unserem Wissen eine gähnende Lücke. Wenn die Zellulose wirklich einen großen Nährwert besitzt, muß hinter ihrer Verwertung noch irgendein Geheimnis stecken.

Sehr beachtenswert scheinen mir in dieser Richtung einige Beobachtungen von PRINGSHEIM[4]: Wird die volle Gärtätigkeit zelluloseverzehrender Mikroorganismen, welche unter normalen Verhältnissen nur Methan, Wasserstoff, Kohlensäure, Milchsäure und niedere Fettsäuren liefern, durch Antiseptica oder (bei thermophilen Mikroorganismen) durch Erniedrigung der Temperatur gehemmt, so gelingt es in den Kulturen nach einigen Tagen leicht, Glukose und Zellobiose (also einen Doppelzucker) nachzuweisen. Man muß übrigens beachten, daß auch die Milchsäure vom Organismus leicht verbrannt wird und verwertet werden kann.

Wie kann nun der Gärungszerfall der Zellulose chemisch gedeutet werden?

Die alte Formel $(C_6H_{10}O_5 + H_2O = 3CO_2 + 3CH_4)n$ muß entschieden abgelehnt werden, schon darum, weil das Methan sicherlich nicht pri-

---

[1] N. ZUNTZ, Verh. d. Berl. physiol. Ges. 10. März 1905; Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 581. — W. USTJANZEW (Labor. Zuntz), Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 4, S. 154.

[2] F. SCHILLING. Arch. f. Verdauungskr. 1910, Bd. 16, S. 720.

[3] KNIERIEM, KELLNER, ELLENBERGER und SCHEUNERT, FINGERLING, VON DER HEIDE, STEUBER und ZUNTZ, PRINGSHEIM, WÄNTIG und GIERSCH, HONKAMP und BLANK u. a. Vgl. die **Literatur:** A. SCHEUNERT, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S 189—191.

[4] H. PRINGSHEIM (Chem. Inst. Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 78, S. 266.

mär, sondern vermutlich infolge Dekarboxylierung von Essigsäure auftritt[1]. ($CH_3.COOH = CO_2 + CH_4$). — Später hat KROGH[2] die Relation $CO_2 : CH_4$ im Mittel 2·6 : 1 gefunden und die Formel

$$2\,C_6H_{10}O_5 = 2\,C_4H_8O_2 + 3\,CO_2 + CH_4$$

aufgestellt. — Es ist NEUBERG[3] gelungen, beim Zerfalle der Zellulose sowie eines ihrer Zerfallsprodukte, der Zellobiose, durch sein »Abfangverfahren« Azetaldehyd nachzuweisen. Von einer befriedigenden Lösung des ganzen Problems sind wir aber noch weit entfernt.

---

[1] **Literatur über Darmgase:** A. LÖWY, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, IV, Teil 6, S. 397—410.

[2] A. KROGH und SCHMIDT-JENSEN, Biochem. Journ. 1920, Vol. 14, p. 686.

[3] C. NEUBERG und R. COHN, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 527.

LV. Vorlesung.

Glykogen — Diastatische Blut- und Organfermente — Blutzucker.

Glykogen.

In der heutigen Vorlesung soll uns zunächst das Glykogen beschäftigen. Da dieses Reservekohlehydrat im tierischen Stoffwechsel etwa jene Rolle spielt, welche im Haushalte der Pflanzen der Stärke zukommt, stehen die Schicksale desselben mit sämtlichen Fragen des Kohlehydratstoffwechsels im engsten Zusammenhange. Es ist daher nicht zu verwundern, daß die einschlägige Literatur einen geradezu ungeheueren Umfang aufweist und man müßte an der Möglichkeit, sich auch nur über die Hauptergebnisse derselben einigermaßen zu orientieren, schier verzweifeln, wenn nicht zwei Forscher, nämlich EDUARD PFLÜGER und MAX CREMER, sich der überaus dankenswerten Aufgabe unterzogen hätten, dieselbe zu sichten und zu ordnen[1]) derart, daß es heute nicht allzu schwer fällt, die Probleme, vor welche die Glykogenforschung für die nächste Zukunft gestellt ist, mit einiger Deutlichkeit zu überblicken.

Schon bei früherer Gelegenheit ist von der Chemie des Glykogens (Vorl. 8, S. 102—104) sowie von der physiologischen Rolle des Muskelglykogens (Vorl. 20, S. 259—260) die Rede gewesen.

Wir wollen damit beginnen, uns klarzumachen, unter welchen Bedingungen der Organismus seine Glykogenbestände liquidiert[2]). Wir sind darüber weit besser orientiert als über die Frage des Glykogenaufbaues im Organismus, die ja mit den großen und noch keineswegs durchaus geklärten Fragen der Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett zusammenfällt.

Zusammenhang zwischen dem Zuckerverbrauch in den Muskeln und dem Schwunde des Leberglykogens.

Bekanntlich gehört das Glykogen zu den allgemein verbreiteten Organbestandteilen. Seine Verteilung im Organismus ist jedoch eine sehr ungleichmäßige, und zwar finden sich die größten Glykogenbestände in den Muskeln und in der Leber angehäuft. Welchen Umfang diese Anhäufungen insbesondere in letzterem Organe annehmen können, illustriert die Tatsache, daß in der Froschleber das Glykogen unter Um-

---

[1]) **Literatur über Physiologie des Glykogens:** E. PFLÜGER, Das Glykogen, 2. Aufl., Bonn 1905 und Pflügers Arch. 1903, Bd. 96, S. 1—398. — M. CREMER, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 803—909. — E. PFLÜGER, Pflügers Arch. 1903, Bd. 96, S. 55—127.

[2]) **Literatur über physiologischen und pathologischen Glykogenabbau im Organismus:** O. v. FÜRTH, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 2, S. 584—589. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 495—502. — E. WEINLAND, ebenda 1907, Bd. 2, S. 430. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 341—346.

ständen mehr als die Hälfte der Trockensubstanz ausmachen kann[1]). Angesichts der unbestrittenen Bedeutung des Zuckers als Quelle der Muskelkraft ist es verständlich, daß der lebende Organismus das Muskelglykogen im allgemeinen beharrlicher festhält, als das Leberglykogen; unter den verschiedenen Muskeln ist es wiederum das Herz, welches sich am widerwilligsten von seinen Glykogenbeständen trennt. Durch lang fortgesetzte Strychninkrämpfe, welche eines der stärksten Mittel sind, um den Organismus zu einer Liquidation seiner Glykogenbestände zu veranlassen, ist es P. JENSEN schließlich auch gelungen, das Froschherz glykogenfrei zu machen und zu zeigen, daß es auch dann noch weiter zu schlagen befähigt ist. Solange der Organismus aber noch über Kohlehydratvorräte verfügt, werden die arbeitenden Muskeln Mittel und Wege finden, um dieselben heranzuziehen; wie sie dies bewerkstelligen, ist nun freilich eine ungelöste Frage. Man hat den Sachverhalt so hinstellen wollen, als ob bei Reizung intramuskulärer Nervenendigungen durch die Zusammenziehung gewissermaßen telegraphische Nachrichten an die große Zentralvorratskammer in der Leber abgehen würden, um die Zufuhr neuen Nährmateriales zu sichern; doch hat niemand einen solchen Zusammenhang wirklich bewiesen. Vielleicht sind es auch gar nicht die nervösen Telegraphendrähte, welche der Leber und anderen Organen die Nachricht übermitteln, daß Succurs für die Muskeln vonnöten sei; es könnte wohl möglich sein, daß es vielmehr das zirkulierende Blut ist, welches durch das Absinken seines Zuckerspiegels sich automatisch dieser Botenrolle entledigt. Daß allerdings die Glykogenmobilisierung in der Leber nervösen Einflüssen unterliegt, kann nicht bezweifelt werden, seitdem der geniale CLAUDE BERNARD seinen »Zuckerstich« ausgeführt und gezeigt hat, daß die Verletzung des Bodens der Rautengrube beim Kaninchen zur Glukosurie führt. Man hat eine solche seitdem nach vielerlei Traumen im Bereiche des Nervensystems festgestellt und nimmt gegenwärtig an, daß der Kohlehydrathaushalt der Leber dem regulierenden Einfluß eines »Zuckerzentrums« im verlängerten Marke unterliegt, wobei die Vagusnerven zentripetale Reize, die Nervi splanchnici jedoch zentrifugale Reize zu leiten vermögen. Es gelingt beim Hunde nur dann, durch intravenöse Zuckerinjektionen einen reichlichen Glykogenansatz in der Leber zu erzielen, wenn jeder zerebrale Reiz, sei es durch Narkotica, sei es durch Unterbrechung der zentrifugalen Nervenbahnen, ferngehalten wird[2]).

Auslösung des Glykogenschwundes im Organismus.

Außer der Muskelarbeit kennen wir noch eine große Anzahl physiologischer und pathologischer Momente, welche eine Glykogenverarmung des Organismus herbeizuführen geeignet sind. Hier wäre vor allem die Inanition in allen ihren Formen zu erwähnen, deren Wirkung durch Zuckerverluste des Organismus, wie sie etwa durch den Pankreas-, Phloridzin- oder Suprarenindiabetes zustande kommen, hochgradig gesteigert werden kann derart, daß der Organismus an Kohlehydraten verarmt. Hierher gehört ferner eine gesteigerte Wärmeproduktion, wie sie unter Umständen beim Fieber, sowie sicherlich bei starker Abkühlung sich geltend machen kann; endlich wäre die Wirkung lokaler Leberläsionen (etwa durch Unterbindung

---

[1]) M. BLEIBTREU, Mitt. a. d. Naturwiss. Vereinigung f. Neuostpommern und Rügen 1907, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 22, S. 448.

[2]) E. FREUND und H. POPPER, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 56.

der Lebergänge oder durch Säureinfusion in den Ductus cholodochus), sowie von Giften (wie z. B. des Phosphors, des Arsens, des Chloroforms, des Amylnitrits und sehr vieler anderer) zu erwähnen. Zu den das Leberparenchym und seine Glykogenfunktion schädigenden Giften sind nach ASHER[1]) auch Lymphagoga, wie Pepton, Krebsmuskel- und Blutegelextrakt, zu zählen. Pepton als einzige Nahrung macht die Rattenleber glykogenfrei[2]). Nach Leberexstirpation ist eine Abnahme des Muskelglykogens gleichzeitig mit einer solchen des Blutzuckers sichergestellt worden[3]).

Zu den zahlreichen Substanzen, welche in einer überlebenden Froschleber eine Glykogenmobilisierung auszulösen vermögen, gehört auch die Azetessigsäure[4]). — Bei der Wirkung verschiedener anorganischer Salze auf den Abbau des Glykogens treten die Hofmeisterschen Anionenreihen zutage[5]). — Ein ausgesprochener Glykogenschwund stellt sich bei der künstlichen Säureintoxikation ein. Dabei scheint das Glykogen mindestens zum großen Teile ungespalten aus den Leberzellen auszutreten[6]).

Wird ein Kaninchenherz mit Lockescher Flüssigkeit durchströmt, so hängt der Glykogenschwund davon ab, ob Glukose in der durchströmenden Lösung enthalten ist oder nicht; ist dies nicht der Fall, besteht also in dem Medium sozusagen ein »Zuckervakuum«, so büßt das Herz seinen Glykogenbestand fast völlig ein[7]).

Nach Untersuchungen aus HOFMEISTERS Laboratorium[8]) lagert sich das Glykogen in den Leberläppchen mit Vorliebe um die Zentralvene herum ab. Beim Hunger schwindet es von der Peripherie gegen das Zentrum zu. Beim Zuckerstiche sind alle Gefäßräume in der Leber sehr erweitert und es kommt zu einem massenhaften Austritte von Glykogen aus den Zellen in die Blut- und Lymphräume.

Wir wenden uns nunmehr der Frage zu, wie der Organismus seine Glykogenbestände aufbaut[9]).

Glykogenbildung in der durchbluteten Leber.

Es lag nahe, Aufschlüsse über die Glykogenneubildung von Durchblutungsversuchen zu erwarten, in dem Sinne etwa, daß man jene Substanzen, die das Material für die Glykogenbildung abgeben sollten, dem eine überlebende Leber durchströmenden Blute zusetzte. Während man nun früher bei derartigen Versuchen so vorgehen mußte, daß man zunächst in einem Teile der Leber vor Beginn des Versuches den Glykogengehalt bestimmte und dann erst den anderen Teil der Durchströmung unterwarf, hat GRUBE[10]) (auf Grund der Feststellung, daß das

---

1) L. ASHER und KUSMINE (Bern), Zeitschr. f. Biol. 1905, Bd. 46, S. 554.
2) TSCHANNEN (Labor. v. Asher), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 59, S. 202.
3) BOLLMANN, MANN and MAGATH (Rochester), Amer. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 74, p. 238.
4) A. FRÖHLICH und L. POLLAK (Wiener Pharmakol. Inst.), Arch. f. exp. Pathol. 1914, Bd. 77.
5) J. WEBER (Labor. v. Embden), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 145, S. 101. — Rhodanide und Jodide verzögern, Sulfate, Tartrate, Laktate beschleunigen den Glykogenabbau.
6) H. ELIAS (Labor. v. Noorden), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 332.
7) O. LOEWI und WESELKO, Pflügers Arch. 1914, Bd. 158.
8) F HOFMEISTER, Nothnagelvortrag, Wien 1913.
9) **Literatur über Glykogenbildung aus Zuckerarten und verwandten Substanzen:** M. CREMER, Ergebn d Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 896 901. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S 502—503. — E. WEINLAND, ebenda 1907, Bd. 2, S. 483—499. — J. WOHLGEMUTH, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 160—164. — A. MAGNUS-LEVY, ebenda 1909, Bd. 4 I, S. 323—326, 352—353. — H. HAFFMANNS Diss. Bern 1910, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. Bd. 44, S. 414.
10) K GRUBE (Labor. Pflüger und Halliburton), Pflügers Arch. 1905, Bd. 107, S. 483, 590.

Glykogen im eigentlichen Leberparenchym gleichmäßig verteilt ist und daß etwaige analytische Differenzen nur mit dem wechselnden Gehalte des untersuchten Leberteiles an Bindegewebe zusammenhängen —) eine Methode angegeben, welche es gestattet, bei der Schildkröte in zwei völlig getrennten Leberbezirken die künstliche Zirkulation zu unterhalten. J. DE MEYER[1]) ist es sodann (im Brüsseler Institut Solvay) gelungen eine analoge Methode auf die Säugetierleber zu übertragen. Man kann also z. B. den einen Leberlappen mit zuckerhaltigem, den andern mit zuckerfreiem Blute durchströmen. Es gelang so mit Sicherheit, nachzuweisen, daß in der mit zuckerhaltigem Blute durchströmten Leber eine erhebliche Glykogenneubildung stattfindet.

Wir können nunmehr einen Schritt weitergehen und uns zunächst die Frage vorlegen, wie eine Zuckerart beschaffen sein muß, damit sie als Material für die Glykogenbildung im Organismus dienen kann.

Auf Grund einer umfangreichen Literatur, auf deren Einzelheiten ich hier nicht eingehen kann, läßt sich diese Frage gegenwärtig etwa folgendermaßen beantworten:

Glykogenbildung aus Glukose, Fruktose und Galaktose.

Als unzweifelhafte Glykogenbildner haben sich, neben der Glukose, die naturgemäß im Mittelpunkte des ganzen Kohlehydratproblems steht, zunächst zwei Hexosen ergeben, die in ihrer sterischen Konfiguration der Glukose nahestehen, nämlich die Fruktose und die Galaktose. Bei vielen anderen Hexosen, wie z. B. den Mannosen, der Sorbose und der Chitose erscheint ihre Befähigung zur Glykogenbildung zum mindesten zweifelhaft. Die Glykogenbildung aus den erstgenannten Zuckerarten ist schon von C. v. VOIT und seiner Schule dargetan worden. Dieselben sind keineswegs gleichwertig, insofern die Galaktose unter normalen Verhältnissen sicherlich schwerer in Form des Reservekohlehydrates fixiert wird, als die Glukose und Lävulose[2]).

Während der nüchterne, gesunde Mensch 100—150 g Glukose auf einmal vom Magen aus aufzunehmen vermag, ohne Zucker auszuscheiden, liegt die »Assimilationsgrenze« für Galaktose ganz wesentlich niedriger, nämlich bei 30—40 g. Besonders

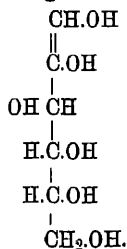
---

[1]) J. DE MEYER (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. internat. de Physiol. 1909, Vol. 8, p. 204.

[2]) Unter Einwirkung von verdünntem Alkali gehen Glukose, Fruktose und Mannose unter Bildung eines Gleichgewichtes in einander über:

Glukose ⇄ Fruktose ⇄ Mannose.

WOHL hat für die 3 Zucker eine gemeinsame »Enolformel« aufgestellt:

```
   CH.OH
   ||
   C.OH
   |
OH CH
   |
 H.C.OH
   |
 H.C.OH
   |
   CH2.OH.
```

(Vgl. die Strukturformeln Vorl. 8, S. 92 und 96!).

Nach NAGASAYE (Klin. Inada, Tokyo, Tokyo Journ. of Biochem. 1926, Vol. 5, p. 449) soll der Glykogenansatz in der Leber von Hunden im Hungerzustande sowohl nach Glukose- als nach Galaktoseeinnahme nur gering sein, während Lävulose sowohl im Hunger, als bei Eiweißfettdiät reichlich Glykogen zu bilden vermag.

schlecht wird die Galaktose vom Fleischfresser assimiliert, und schon nach Milchgenuß kann, wie FR. HOFMEISTER vor vielen Jahren beobachtet hat, der Hundeharn reduzieren. Als GRUBE durch die überlebende Schildkrötenleber einen Strom von Ringerscher Flüssigkeit unter Zusatz verschiedener Zuckerarten durchgeleitet hatte, sah er, daß aus Trauben- und Fruchtzucker sehr viel, aus Galaktose weit weniger Glykogen gebildet wurde. Merkwürdigerweise wird nach FR. v. VOIT die Galaktose aber vom diabetischen Menschen, der das Vermögen eingebüßt hat, die Glukose in normaler Weise zu verwerten, besser assimiliert, als diese letztere. Ähnliches gilt für die Lävulose, wie von MINKOWSKI für den Pankreasdiabetes, von L. POLLAK[1]) für den Adrenalindiabetes gezeigt worden ist. Eine weitere (im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführte) Untersuchung[2]) hat gelehrt, daß auch bei der Phosphorvergiftung die Leber, welche die Fähigkeit eingebüßt hat, aus Glukose Glykogen zu bilden, nach Lävulosezufuhr noch reichlich Glykogen zu bilden vermag. Eine Erklärung für dieses merkwürdige Verhalten vermögen wir einstweilen nicht zu geben. Man konnte daran denken, daß aus Lävulose oder Galaktose etwa andere Arten von Glykogen, als aus Dextrose entstehen; man hätte dementsprechend vielleicht erwarten dürfen, daß ein aus Lävulose entstandenes Glykogen bei hydrolytischer Spaltung nicht Traubenzucker, sondern Fruchtzucker liefern würde; besondere Versuche jedoch, die PFLÜGER[3]) von diesem Gesichtspunkte aus mit dem Glykogen von Tieren nach reichlicher Lävulosefütterung ausgeführt hat, ergaben nicht den mindesten Anhaltspunkt für eine derartige Annahme. Wir müssen also der Leber und wohl auch anderen Organen die Fähigkeit zuerkennen, die Richtung der Zirkularpolarisation zugeführter Zuckerstoffe umzukehren.

GIGON[4]) meint, daß der im Portalblute vorhandene Nahrungszucker nicht unmittelbar in der Leber aufgespeichert werde, sondern zuerst unverändert die Leber passiere. Er folgert dies aus dem Umstande, daß nach Zuckerzufuhr per os der Blutzuckergehalt der Vena portae und der Vena hepatica ungefähr gleich hoch ist. Auch scheine die Glykogenbildung erst einige Stunden post coenam zu beginnen und nach KÜLZ) erst etwa nach einem halben Tage ihr Maximum zu erreichen.

Das Glykogen kann anscheinend (siehe oben Vorl. 8, S. 99) als ein polymeres Maltoseanhydrid gelten. Da nun der Energiegehalt für 1 g Glukose mit rund 3740 Kal, für 1 g Maltose mit 3950 Kal bewertet wird, müßte der Organismus eine gewisse Energie verbrauchen, um aus der Glukose ein Maltoseanhydrid, die Muttersubstanz des Glykogens aufzubauen[5]).

Trotzdem Glukose aus dem Darme von Ratten etwa zweimal so schnell resorbiert wird, als Lävulose, sind beide hier in bezug auf ihr Glykogenbildungsvermögen etwa gleichwertig. Die maximale, sich 4 Stunden nach Zuckerzufuhr ergebende Glykogenretention betrug bei Glukose 17%, für Lävulose 39%[6]).

Verhalten der Doppelzucker und Polysaccharide.

Für die Doppelzucker liegen die Verhältnisse recht klar. Der Rohrzucker und der Milchzucker können nur dann vollständig assimiliert werden, wenn sie vom Darme aus, d. h. nach vorausgegangener fermentativer Spaltung, in das Blut gelangen; nach parenteraler Zufuhr gehen sie dagegen größtenteils unverändert in den Harn über. Auch beim direkten Durchleiten durch die überlebende Leber sind diese Zuckerarten nicht befähigt, Glykogen zu bilden. Anders dagegen verhält sich die Maltose, insofern das Blut und die Organe »Maltasen« enthalten, d. h. Fermente, welche auch den parenteral in den Blutstrom gelangten Doppelzucker zu spalten vermögen, daher eine Assimilation desselben leicht

---

1) L. POLLAK (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 61, S. 149.
2) E. NEUBAUER (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 61, S. 174.
3) E. PFLÜGER, Pflügers Arch. 1908, Bd. 121, S. 559.
4) A. GIGON, Asher-Spiros Ergebn. 1925, Bd. 24, S. 220.
5) A. GIGON l. c. S. 205.
6) C. F. CORI und GERTI CORI, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 557, 577.

möglich wird[1]). Doch scheint auch das Vermögen, parenteral eingeführten Rohrzucker zu spalten, dem normalen Organismus nicht ganz abzugehen[2]). Kleine Mengen dieses Kohlehydrats (1—2 g pro Kilo), die einem Hunde oder einer Katze subkutan oder intravenös beigebracht worden sind, kommen nämlich, wie LAFAYETTE MENDEL[3]) gefunden hat, nicht vollständig im Harn zum Vorscheine. ERNST WEINLAND[4]) sah erwachsene Hunde den Rohrzucker, den er ihnen in größeren Mengen subkutan beigebracht hatte, allerdings wieder vollständig ausscheiden; wurde die Rohrzuckerlösung jedoch jungen Hunden längere Zeit hindurch in steigenden Mengen injiziert, so nahm das Serum invertierende Eigenschaften an. Es handelt sich dabei, ebenso wie bei den bereits erwähnten Beobachtungen ABDERHALDENS, offenbar nur um eine Steigerung einer auch in der Norm bereits vorhandenen Qualität. Im gleichen Sinne sprechen auch die Beobachtungen von HOHLWEG und VOIT[5]), welche nach subkutaner Einspritzung von 20 g Rohrzucker bei normalen Kaninchen zwar eine fast quantitative Ausscheidung sahen, während sich bei Tieren, deren Stoffwechselvorgänge durch Überhitzung gesteigert worden waren, ein Manko von etwa 20% ergab. (Weiteres s. u. unter »Diastatische Fermente«.)

Daß Polysaccharide, wie Stärke und Inulin, die im Darme zu Glukose bzw. Lävulose aufgespalten werden, Glykogenbildner sind, versteht sich von selbst. Da eine vollständige Spaltung derselben der Resorption vorausgehen muß, können gewaltige Mengen davon beim normalen Menschen zur Aufsaugung gelangen, ohne daß sich eine Zuckerüberschwemmung und eine daraus resultierende alimentäre Glukosurie einstellen müßte[6]).

Andere Substanzen der Zuckerreihe.

In bezug auf das glykogenbildende Vermögen der Pentosen lauten die Angaben recht widersprechend[7]); dasselbe muß vorderhand wenigstens als zweifelhaft bezeichnet werden. Ein Übergang der Pentosen in Glykogen könnte ja natürlich nur auf weiten Umwegen (Zerfall in Komplexe mit 2 oder 3 Kohlenstoffen) vor sich gehen.

Merkwürdigerweise darf auch das dem Traubenzucker in sterischer Hinsicht so nahestehende Glukosamin nicht den Glykogenbildnern zugezählt werden[8]), der Organismus ist also nicht etwa imstande, dasselbe durch Umtausch seiner Aminogruppe gegen ein Hydroxyl dem Traubenzucker gleichwertig zu gestalten. Es ist

---

[1]) Angesichts der Leichtigkeit, mit der die Maltose zu Dextrose aufgespalten wird, ist die Angabe von MURSCHHAUSER (Pflügers Arch. 1911, Bd 139, S. 255), derzufolge dieser Zucker viel weniger glykogenbildend sein soll, als Trauben-, Frucht- und Rohrzucker, nicht recht verständlich.

[2]) Siehe oben Vorl. 54, S. 190.

[3]) L. B. MENDEL und J. S. KLEINER, Amer. Journ. of Physiol. 1910, Vol. 26, S. 396.

[4]) E. WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 279.

[5]) H. HOHLWEG und F. VOIT (Gießen), Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 51, S. 491.

[6]) Weitere **Literatur über Glykogenbildung aus Zuckerarten:** Vgl. A. MAGNUS-LEVY, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 371. — H. CHR. GOEMUYDEN, Ergebn. d. Physiol. 1923, Bd 22, S. 220.

[7]) M. CREMER, SALKOWSKI, FRENTZEL, NEUBERG und WOHLGEMUTH, SCHIROKICH; vgl. die kritische Besprechung der **Literatur:** M. CREMER. Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 898—899; vgl auch: L. B STOOKEY und A. H. JONES, Proc. Soc. Exp. Biol. Bd. 5, S. 123, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1908, Bd. 38, S. 446.

[8]) FABIAN, S. FRÄNKEL und OFFER, CATHCART, BIAL, FORSCHBACH, K. MEYER (Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 9, S. 134). — F. ROGOZINSKI, Compt. rend. 1911, Bd 153, S. 211.

für die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß von Wichtigkeit, sich zu vergegenwärtigen, daß der im Eiweiß vorgebildete amidierte Zuckerkomplex nicht befähigt ist, direkt und unmittelbar in Traubenzucker überzugehen.

Auch ist weder für einen der Alkohole noch eine der Säuren der Zuckerreihe (Glukonsäure, Zuckersäure, Glukuronsäure) der Beweis erbracht worden, daß sie Glykogenbildner sind, was ja leicht verständlich ist, insofern ihr Übergang in Zucker komplizierte Oxydations- bzw. Reduktionsvorgänge voraussetzt.

Ebenso ist die Angabe GRUBES[1]) derzufolge der Formaldehyd $\begin{array}{c}\mathrm{H}\\|\\\mathrm{COH}\end{array}$, der ja allem Anscheine nach bei der Photosynthese des Zuckers in der Pflanze eine wichtige Rolle spielt, bei Durchleitung durch eine überlebende Leber Glykogen bilden soll, nicht ohne Widerspruch geblieben[2]). Eine derartige Synthese wäre immerhin nicht allzu schwer verständlich. Genügt es ja z. B. ultraviolettes Licht auf eine wäßrige Formaldehydlösung einwirken zu lassen, um die Bildung des »einfachsten Zuckers«, des Glykolaldehyds, sowie auch höherer Kondensationsprodukte zu erzielen[3]). Man könnte sich vorstellen, daß der Prozeß nach dem Schema

$$\underset{\text{Formaldehyd}}{\begin{array}{c}\mathrm{H}\\|\\\mathrm{COH}\\+\\\mathrm{H}\\|\\\mathrm{COH}\end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Glykolaldehyd}}{\begin{array}{c}\mathrm{CH_2.OH}\\|\\\mathrm{COH}\end{array} + \begin{array}{c}\mathrm{H}\\|\\\mathrm{COH}\end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{\begin{array}{c}\mathrm{CH_2.OH}\\|\\\mathrm{CH.OH}\\|\\\mathrm{COH}\end{array}} + \longrightarrow \ldots\ldots$$

schließlich vielleicht bis zum Zucker verläuft.

Im Durchblutungversuche haben sich außer den genannten Substanzen auch das Glykol $\begin{array}{c}\mathrm{CH_2.OH}\\|\\\mathrm{CH_2.OH}\end{array}$, die Milchsäure $\begin{array}{c}\mathrm{CH_3}\\|\\\mathrm{CH.OH}\\|\\\mathrm{COOH}\end{array}$ und die Glyzerinsäure $\begin{array}{c}\mathrm{CH_2.OH}\\|\\\mathrm{CH.OH}\\|\\\mathrm{CO.OH}\end{array}$ als Glykogenbildner erwiesen, — nicht aber die Glykolsäure $\begin{array}{c}\mathrm{CH_2.OH}\\|\\\mathrm{COOH}\end{array}$, die Glyoxylsäure $\begin{array}{c}\mathrm{COH}\\|\\\mathrm{COOH}\end{array}$ und die Brenztraubensäure $\begin{array}{c}\mathrm{CH_3}\\|\\\mathrm{CO}\\|\\\mathrm{COOH.}\end{array}$[4]).

Assimilationsgrenze und alimentäre Melliturie.

Wir gelangen nunmehr zur Erörterung eines wichtigen Gegenstandes: Der Assimilationsgrenze des Organismus für Zuckerarten und der bei Überschreitung derselben alsbald auftretenden »alimentären Melliturie«[5]).

Wie wir bereits gehört haben, vermag der normale gesunde Mensch 100—150 g (1,4—2,1 pro Kilo) Glukose auf einmal vom Magen aus aufzunehmen, ohne daß Zucker im Harne auftritt. Für Galaktose dagegen liegt die Assimilationsgrenze bereits bei 30—40 g. Stärke kann in noch

---

[1]) K. GRUBE (Bonn), Pflügers Arch. 1908, Bd. 121, S. 636; 1909, Bd. 126, S. 585; 1911, Bd. 139, S. 428.

[2]) B. SCHÖNDORFF und F GREBE (Bonn), Pflügers Arch. 1911, Bd. 138, S. 525.

[3]) R. PRIBRAM und A. FRANKE, Sitzungsber. d. Wiener Akad. Mathem.-naturw. Klasse 1912, Bd. 71, IIb, Febr.

[4]) Vgl E. ABDERHALDEN. Lehrb. d. physiol. Chemie 1923, 5. Aufl., S. 139.

[5]) **Literatur über alimentäre Melliturie:** A. MAGNUS-LEVY, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 350—354.

viel größeren Mengen (250—600 g) per os aufgenommen werden, ohne alimentäre Glukosurie zu erzeugen.

Die Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten hat seinerzeit durch Untersuchungen aus dem Laboratorium HOFMEISTERS[1]) eine wesentliche Vertiefung erfahren. Werden einem und demselben Kaninchen in einer Reihe von Versuchen verschiedene Zuckerquantitäten in die Ohrvene injiziert, so gelingt es, jene Dosis zu ermitteln, welche das Tier innerhalb einiger Minuten erhalten kann, ohne daß Glukosurie eintritt. Diese Größe, die von F. BLUMENTHAL zu 1,8—2,8 g (d. i. etwa 0,7—1,1 pro Kilo) pro Tier festgestellt worden ist, erwies sich bei wiederholten Versuchen für dasselbe Individuum ganz überraschend (bis auf 0,1 g) konstant. Dieser Grenzwert, der ein Ausdruck der Tatsache ist, daß der Organismus die Fähigkeit besitzt, sich mit dem vom Blute her zuströmenden Zucker und seinen Umwandlungsprodukten zu sättigen, wurde »Sättigungsgrenze« genannt. Sie gibt einen brauchbaren Maßstab für das momentane Aufnahmsvermögen des Organismus ab. Etwas anderes dagegen ist die »Ausnutzungsgrenze«, welche man feststellt, indem man bei Tieren durch wiederholte, abgestufte Zuckerinjektionen die größte Zuckermenge ermittelt, deren fortgesetzte Beibringung in kurzen Zwischenräumen dauernd vertragen wird, ohne Glukosurie zu erzeugen. Es hat sich gezeigt, daß, wenn die Sättigungsgrenze durch eine große Zuckergabe einmal erreicht ist, eine sehr geringe dauernde Zufuhr von Zucker genügt, um eine Glukosurie im Gange zu erhalten. Daß diese Terminologie HOFMEISTERS eine besonders glückliche gewesen wäre, vermag ich nicht zu finden; auch hat sie sich nicht dauernd eingebürgert.

Später haben amerikanische Autoren[2]) eine Methode ausgearbeitet, um mit Hilfe einer durch einen Motor getriebenen Pumpe einen kontinuierlichen Strom von Zuckerlösung in eine Vene einfließen zu lassen. Es ergaben sich so für Kaninchen, Hunde und Menschen pro Kilo und Stunde Grenzwerte von 0,85 g Glukose, 0,15 g Lävulose, 0,10 g Galaktose, 0,1 g Glyzerinaldehyd und 0 g Laktose, die vertragen wurden, ohne Übertritt des Zuckers in den Harn zu veranlassen.

Es bestehen übrigens in dieser Hinsicht große Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten. Ferkel dürften sich besonders gut für Versuche in dieser Richtung eignen, da sie alle halbe bis dreiviertel Stunde urinieren und schon nach 2,5 g Traubenzucker alimentäre Glukosurie bekommen[3]) (d. i. bei einem Gewichte von 8—10 kg: 0,25—0,30 g pro Kilo).

CORI und seine Mitarbeiterinnen[4]) finden dagegen die Toleranz hungernder Ratten bei intravenöser Zuckerbeibringung 2,5 g Glukose per Kilo und Stunde. Durch Insulin wurde diese Grenze auf 3,0 g erhöht. Wurde der Zucker per os beigebracht, so lag die Grenze um sehr vieles höher (15 g).

Physiologische Glukosurie.

Eine Tatsache, die jedem Arzte vertraut sein sollte, aber keineswegs ausreichend gewürdigt wird, ist übrigens die, daß auch der normale Menschenharn etwas Zucker enthält, daß also eine »physiologische Glukosurie« oder »Glukurese« existiert, selbst wenn die Diät zuckerfrei ist[5]). Wie STANLEY R. BENEDICT und seine Mitarbeiter[6]) gezeigt haben, hat die Unzulänglichkeit der Fehlingschen Lösung die bisherigen Anschauungen getrübt; die Benedictsche Zuckerbestimmungsmethode, von

[1]) F. BLUMENTHAL, Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 329.
[2]) SANSUM, WILDER and WOODYATT (Chikago), Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 24.
[3]) CARLSON and DRAMAN, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol 13, p. 465.
[4]) C. F. CORI, HILDA L. GOLTZ and GERTY T. CORI, Proc. Soc. exp. Biol. 1925/26, Vol. 22/23. — C. F. CORI, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 26, p. 691.
[5]) BAISCH, MORITZ, JAKSCH, HAMMARSTEN, BREUL, SCHÖNDORFF, OPPLER.
[6]) STANL. R. BENEDICT mit OSTERBERG und NEUWIRTH, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 34, p. 217; 1922, Vol. 51, p. 11.

ɜr später noch die Rede sein wird, zwingt uns, unsere Anschauungen ɔzuändern. So kann z. B. ein normales Individuum, dem 20 g Dextrose ıf leeren Magen beigebracht werden, eine deutliche Zuckerausscheidung ɜrmissen lassen, die sich aber prompt einstellen kann, wenn diese an ch nicht übergroße Zuckermenge mit einer Mahlzeit beigebracht wird. ENEDICT sagt, daß jede Mahlzeit eine deutliche Glukurese beirke. Nun ordinieren ja die meisten Ärzte in den ersten Nachmittagsunden. Da kommt es nur leider allzu häufig vor, daß einem Patienten nfach eine in loco produzierte Harnprobe abgefordert und wenn dann wa die Fehlingsche Probe positiv ausfällt, das für den Patienten immern schwer deprimierende Diabetesurteil ohne weiteres gefällt wird. Es ɜhört dies in das Kapitel des groben Unfugs. Es ist weise, wenn auf ıt geführten Kliniken der ganze 24stündige Harn gesammelt und ınn erst untersucht wird; doch davon später! Zahlreiche Untersuchungen . BENEDICTS Laboratorium an Gesunden haben eine tägliche Ausscheidung ɔn 0,13—0,50 g an Zucker, also eine ganz stattliche Menge, ergeben. in großer Teil der Reduktion entfällt allerdings auf nicht vergärbare ubstanzen, die auch von den Reduktionsmethoden erfaßt werden. Die ,gliche Ausfuhr an reduzierender Substanz betrug bei Gesunden im Mittel 94 g, höchstens aber 1,4 g[1]).

Die Meinungen über das Wesen der physiologischen Zuckerausscheiung oder Glukurese gehen allerdings ziemlich weit auseinander. Der n normalen Harne ausgeschiedene »Zucker« entstammt anscheinend teils er Nahrung, teils endogenen Quellen. Es kann sich je nach Umständen m Laktose aus Milch, um Pentosen aus Früchten, um karamelisierɜn Zucker, Dextrine — alles nur in kleinen Mengen — handeln[2]). iese Kohlehydrate sind sicherlich zum großen Teile nicht vergärbar ıd unterscheiden sich durch ihre Osazone von der gewöhnlichen Gluose[3]). Dagegen enthält normaler Harn offenbar komplexe Kohlehydrate, elche nach vollzogener Hydrolyse gewöhnliche Glukose liefern[4]). Ein nerikanischer Autor[5]) hat festgestellt, daß mehr als 90% normaler enschen (Beamte und Petenten einer Versicherungsanstalt) physiologische uckerwerte unter 0,2% im Harne zeigen. (Ein höherer Gehalt nähere ch bereits dem diabetischen Niveau.) Werte bis 0,11% bei gemischɪr Diät, bis 0,06% bei kohlehydratarmer, bis 0,18% bei kohlehydratɜicher Diät dürften der Wahrheit nahe kommen[6]).

Verschiebung der Assimilationsgrenze.

Wir kennen zahlreiche Faktoren, welche die Assimilationsgrenze verɜhieben: Die Neigung zum Eintritte einer alimentären Glukosurie erscheint geeigert: Bei intravenöser Zuckerbeibringung; bei Glykogenreichtum des

---

[1]) Gefundener Prozentgehalt an Gesamtzucker betrug bei 26 Gesunden 0,037 bis 208%, an vergärbarem Zucker 0,027—0,112%. Da dort, wo ein Harn nicht weniger s 0,1% Zucker enthält, die Nylandersche Probe stets HAMMARSTEN). die Fehngsche Probe, wenn auch nicht immer. so doch meist positiv ausfällt (BENEDICT), sieht man, daß die Diagnose »Diabetes« einige Vorsicht erfordert!

[2]) J. GREENWALD u. Mitarb., Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 62, p. 401.

[3]) H. S. EAGLE (John Hopkins, Baltimore), Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 71, p. 481.

[4]) J. PATTERSON (London), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 651.

[5]) J. B KINGSBURY (New York), Journ of biol. Chem. 1926, Proc. XVIII. — . GLASSMANN (Odessa, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1927, Bd. 162, S. 149) glaubt freiɔh mit seiner kolorimetrischen Resorzinmethode noch größere Werte (0,5—0,9%, ittel 0,7%) gefunden zu haben.

[6]) ST. BENEDICT u. Mitarb. l. c.; G. CONSTAM (Zürich), Biochem. Zeitschr. 1923, d. 143, S. 75.

Organismus (wenn also die Depots überfüllt sind); bei Lebererkrankungen; bei manchen Erkrankungen des Nervensystems (progressiver Paralyse, traumatischen Neurosen und Hirntumoren); oft beim Morbus Basedowii (im Gegensatz zum Myxödem); bei vielen Vergiftungen (z. B. mit Alkohol, Blei, Phosphor); bei manchen Infektionskrankheiten (wie Typhus, Pneumonie, Sepsis, Erysipel). Muskelarbeit wirkt infolge gesteigerten Zuckerverbrauches dem Eintritte einer alimentären Glukosurie entgegen.

Perfusionsversuche von Nieren mit Ringerlösung haben gelehrt, daß das Retentionsvermögen der Niere für Zucker erheblich gesteigert wird, wenn man den Gehalt der Flüssigkeit an Natriumbikarbonat von 0,02% auf 0,09% und gleichzeitig auch den Calciumgehalt etwas erhöht. Man spricht in solchen Fällen von einer »Nierendichtung«[1].

Diastatische Organ- und Blutfermente[2].

Quantitative Bestimmung der diastatischen Fermente.

Jeder Fortschritt unserer Erkenntnis der physiologischen Rolle und Bedeutung der »Karbohydrasen«, vor allem aber der Diastasen setzt die Möglichkeit voraus, die Menge derselben in tierischen Flüssigkeiten und Geweben möglichst genau auszuwerten. In einem flüssigen Medium ist dieses Problem (— abgesehen von der allen Fermentuntersuchungen anhaftenden Schwierigkeit, daß man ja die Enzyme nicht direkt bestimmen, sondern nur nach ihrer Wirkungsstärke schätzen kann —) kein allzu verwickeltes. Wenn wir eine diastasehaltige Flüssigkeit mit einem Überschusse von löslicher Stärke oder von Glykogenlösung versetzen und nach einiger Zeit die Menge neugebildeten reduzierenden Zuckers ermitteln, so werden wir dadurch ein brauchbares Maß für die Fermentwirkung erhalten. Aus der Umständlichkeit eines solchen Vorganges hat sich jedoch das Bedürfnis nach Methoden ergeben, welche eine schnellere Orientierung ermöglichen. Am brauchbarsten hat sich jedoch das schon erwähnte von WOHLGEMUTH ausgearbeitete kolorimetrische Verfahren erwiesen, bei dem die Menge Fermentlösung ermittelt wird, welche erforderlich ist, um eine bestimmte Stärkelösung (bei gegebener Versuchsdauer und Temperatur) soweit zu verändern, daß auf Jodzusatz keine Blaufärbung mehr eintritt.

Weit schwieriger wird die Sachlage, wenn die Aufgabe an uns herantritt, die Diastasenmenge nicht in einer Flüssigkeit, vielmehr in einem Gewebe zu bestimmen. Derartigen Untersuchungen haftet insofern eine unerwünschte Unsicherheit an, als man ja keine Garantie dafür besitzt, daß das in den einzelnen Partikeln des Organbreies eingeschlossene Ferment mit dem anzugreifenden Kohlehydrate wirklich in Berührung kommt. Ich halte daher ein von WIECHOWSKI ausgearbeitetes Verfahren der quantitativen Fermentuntersuchung für einen sehr wichtigen und bei weitem nicht genug beachteten methodischen Fortschritt, der die exakte Behandlung einer großen Anzahl bedeutsamer Probleme der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels überhaupt erst ermöglicht.

WIECHOWSKIS Methode[3] beruht darauf, daß das dem frisch getöteten Tiere entnommene (eventuell von den Gefäßen aus mit physiologischer Kochsalzlösung blutfrei ge-

---

[1]) H. J. HAMBURGER u. R. BRINKMAN, Akad. van Wetensch. Amsterdam, Proceedings 1917, Vol. 20. — Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 88.

[2]) **Literatur über diastatische Fermente:** C. OPPENHEIMER, Handb. d. Biochem. 1924, Bd 1, S. 830—844 und Fermente, 5. Aufl. 1926. — W. BIEDERMANN, Handb. d. vergl. Physiol 1911, Bd. 2I. S. 1397—1402.

[3]) W. WIECHOWSKI. Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 9, S. 232; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 1909, Bd. 3I, S. 282. — E. STARKENSTEIN (Labor. von J. Pohl, Prag), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 24, S. 191.

spülte) Organ zerkleinert und durch ein feines Sieb passiert wird. Der Organbrei wird sodann in dünner Schichte auf große Glasplatten gestrichen und durch den mächtigen Luftstrom eines eigens in sehr zweckmäßiger Form konstruierten Ventilators getrocknet. Das Organpulver wird nunmehr mit Hilfe eines geeigneten Extraktionsapparates mit Toluol in der Kälte erschöpft und so von Fetten und Lipoiden befreit. Das Organ stellt dann eine feine, pulverige Masse dar, welche Eiweißkörper und Fermente in löslicher und haltbarer Form einschließt und für quantitative Fermentstudien ein vorzüglich geeignetes Ausgangsmaterial abgibt. Wird nun eine abgewogene Menge Organpulvers mit physiologischer Kochsalzlösung in einer Mühle gemahlen, so erhält man eine äußerst feine Emulsion, die nur sehr langsam einen Bodensatz gibt, mit Meßgefäßen dosiert werden kann und die Anstellung von Vergleichsversuchen mit anderen ebenso bereiteten Organpulvern sehr wohl gestattet.

Bei Anwendung dieser Methode auf die Diastasebestimmung in Organen erwies es sich notwendig, durch fortwährendes Schütteln für einen entsprechenden Kontakt zwischen Ferment und Substrat zu sorgen, da das schon bei Zimmertemperatur schnell koagulierende Organeiweiß sonst sowohl Stärke als Ferment durch Adsorption mitreißt und so eine Abnahme dieses letzteren vortäuscht. Die Bestimmung kann dann nach WOHLGEMUTH vorgenommen werden.

Veränderungen des Diastasegehaltes von Organen.

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, daß zahlreichen älteren Angaben über die Beeinflussung des Diastasegehaltes von Organen durch physiologische und pathologische Momente nur ein recht problematischer Wert zukommt.

So ist denn auch bei den zahlreichen Untersuchungen über Veränderungen des Diastasegehaltes der Organe, insbesondere der Leber und der Muskeln, unter wechselnden Bedingungen herzlich wenig herausgekommen [1]). In meinem Laboratorium ausgeführte Versuche von FRANZ KISCH [2]) haben keinen wesentlichen Unterschied im diastatischen Vermögen ergeben, wenn Muskeln desselben Tieres nach Ruhe oder exzessiver funktioneller Beanspruchung, nach reichlicher Ernährung oder im Hungerzustande untersucht worden sind.

Die Lehre, daß alle diastatischen Blut- und Organfermente aus dem Pankreas stammen, darf wohl für erledigt gelten. Daß Pankreasexstirpation den Diastasegehalt des Blutes unter Umständen zeitweise herabzumindern vermag, ist ebensowenig verwunderlich als der Umstand, daß Unterbindung des Pankreasausführungsganges einen Übertritt von Diastase ins Blut, auch wohl Glykogenschwund in der Leber und Hyperglykämie herbeiführen kann. Das Ausbleiben von Glukosurie könnte durch eine Dichtung des Nierenfilters bewirkt sein [3]).

Maltasen, Invertasen und Glukesen im Blutserum.

Neben der Diastase kommt im Blutserum auch eine Maltase vor, welche insbesondere im Laboratorium von F. RÖHMANN genauer studiert worden ist. Im Anschlusse an diese Untersuchungen ließ der Genannte die Frage prüfen, ob die Maltase des Blutserums befähigt sei (— ähnlich wie dies von CROFT-HILL für die Hefemaltase nachgewiesen worden ist —) in konzentrierten Lösungen aus Glukosemolekülen Di- und Polysaccharide neu aufzubauen; es ergaben sich in der Tat Anhaltspunkte für eine derartige synthetische Fermentwirkung. Einer von EULER vorgeschlagenen Terminologie folgend, müßte man dementsprechend von einer »Glukese« des Blutserums sprechen.

---

[1]) Näheres s. O. v. FÜRTH, Probleme 1913, II, S. 211—214, s. dort die Literatur!
[2]) F. KISCH, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 210, s. dort die Literatur!
[3]) CH. KUSUMOTO, L. DOXIADES (Labor. F. Röhmann), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 217; 1911, Bd. 32, S. 410; 1911, Bd. 38, S. 306.

Sehr interessant ist ferner die Wahrnehmung ABDERHALDENS, derzufolge im Blutserum nach parenteraler Zufuhr von zusammengesetzten Kohlehydraten, die (wie Rohrzucker, Milchzucker oder Stärke) normalerweise nicht in die Zirkulation gelangen, Fermente im Blut auftreten, welche befähigt sind, derartige Substanzen zu spalten[1]) (s. o.).

Die Frage, ob normale, erwachsene Tiere auf parenterale Rohrzuckerzufuhr mit der Bildung invertierender Fermente reagieren müssen, erscheint allerdings strittig. Dagegen unterliegt es nach RÖHMANN[2]) keinem Zweifel, daß bei jungen Hunden nach parenteraler Injektion größerer Rohrzuckermengen etwa nach 2 Wochen Invertin im Blute auftritt; (gleichzeitig sollen angeblich auch Fermente zum Vorschein kommen, die Milchzucker spalten. Glukose in Lävulose und Lävulose in Milchzucker überführen). Auch bei trächtigen Kaninchen erscheinen ausnahmslos nach Rohrzuckereinspritzung invertierende Fermente im Blute. Wiederholte Injektionen sollen einen toxisch anaphylaktischen Effekt hervorrufen und den Tod des Tieres herbeiführen. Angeblich handelt es sich hier um Fermente, die aus der zur erhöhten Milchzuckerbildung angeregten Milchdrüse »herausgelockt« werden.

Blutzucker.

Technik der Blutzuckerbestimmung.

Wir wollen nunmehr in der Verfolgung der Kohlehydrate auf ihrem Wege durch den Organismus einen Schritt weiter gehen und uns die Frage vorlegen, in welcher Form der vom Darme aus resorbierte Zucker im Blute zirkuliert.

Die Fortschritte im Bereiche des Blutzuckerproblems sind von der Möglichkeit abhängig, die kleine Kohlehydratmenge, welche unter der großen Masse der eiweißartigen Blutkolloide sozusagen begraben liegt, unversehrt zutage zu fördern. Die Technik der Blutzuckeranalyse hängt also mit derjenigen der Enteiweissung eng zusammen. Als wichtiger Fortschritt in dieser Richtung ist die auf dem physikalisch-chemischen Prinzipe der gegenseitigen Fällung entgegengesetzt geladener Kolloide beruhende, von MICHAELIS und RONA angegebene Methode der Enteiweißung durch Schütteln mit einer kolloidalen Eisenlösung[3])[4]) zu begrüßen; (der »Liquor ferri oxydati dialysati« ist dazu recht geeignet). IVAR BANG und seine Mitarbeiter[5]) enteiweißen mit Hilfe von Alkohol und beseitigen die letzten Proteinreste durch Schütteln mit Blutkohle bei Gegenwart von Salzsäure. Daneben behalten aber die altbewährten Methoden der Enteiweißung mit Hilfe der Sublimat- und Mercurinitratfällung oder der Phosphorwolframsäure[6]) sicherlich ihre Geltung; ich gestehe, daß ich, für meine Person, sie nicht entbehren möchte. Ist die Enteiweißung wirklich gelungen, so bereitet es weiter keine Schwierigkeiten, in dem stark eingeengten Filtrate die Zuckerbestimmung mit

---

[1]) E. ABDERHALDEN mit C. BRAHM, G. KAPFBERGER und E. RATHSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem 1910, Bd 64, S. 429; 1910, Bd. 69, S. 23; 1911, Bd. 71, S. 367. — **Literatur über tierische Invertasen:** C. OPPENHEIMER. Die Fermente. 5. Aufl. 1925.

[2]) F. RÖHMANN u Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 61; 1917, Bd. 84. — FALKMAN (Kopenhagen), ebenda 1916, Bd. 76.

[3]) Vgl. P. RONA und L. MICHAELIS, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 16, S. 60.

[4]) K. MÖCKEL und E. FRANK (Wiesbaden), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65, S. 323; 1910, Bd 69, S. 85.

[5]) J. BANG, H. LYTTKENS und J. SANDGREN (Lund), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65. S. 497.

[6]) Vgl. B. OPPLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 64, S. 393. — J. J. R. MACLEOD, Journ. of biol. Chem. 1909, Vol. 5, p. 443. — H. BIERRY und PORTIER, C. R. Soc. de Biol. 1909, Vol. 66, p. 577.

Hilfe einer der Reduktionsmethoden, oder auch mit Hilfe der Polarisation oder Vergärung in bekannter Weise durchzuführen.

Dort wo es sich um die Verarbeitung größerer Blutmengen handelt, leistet zweifellos die alte Sublimatmethode nach SCHENK[1]) ganz vorzügliches. Man geht z. B. dabei so vor, daß man 50 ccm Blut mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und dann je 100 ccm HCl 2% und $HgCl_2$ 5% zufügt. Am nächsten Tage wird der voluminöse Eiweißniederschlag abfiltriert, das Quecksilber aus dem Filtrate mit Schwefelwasserstoff beseitigt, und dieser letztere durch einen Luftstrom entfernt. Dann wird Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion hinzugefügt, im Vakuum eingeengt und die Zuckerbestimmung durchgeführt, am besten nach BERTRAND. — Auch die Enteiweißung mit Natriumwolframat nach FOLIN und WU erweist sich sehr nützlich[2]).

Seitdem der Sturmwind, der sich nach der Entdeckung des Insulins erhoben hat, die Medizin durchbraust, ist die Bestimmung des Zuckers in kleinen Blutmengen zu einer früher ungeahnten Bedeutung gelangt und, gleich den Pilzen in einem durch einen Regenguß durchfeuchteten Herbstwalde, schießen die Mikromethoden zur Blutzuckerbestimmung aus dem Boden.

Da wäre einmal die Methode von FOLIN-WU[3]): Dabei wird das enteiweißte Blutfiltrat mit einer alkalischen Kupfertartratlösung gekocht. Das gebildete Kupferoxydul wird in Phosphormolybdänsäure aufgelöst wobei ein Teil dieser unter Blaufärbung reduziert wird. Diese wird mit einer Zuckerlösung kolorimetrisch verglichen.

STANLEY R. BENEDICT[4]) verwendet statt der Phosphormolybdänsäure die Reduktion eines Arsen-Phosphorwolframreagens.

Besonderer Beliebtheit erfreut sich die elegante Bangsche Mikromethode[5]). Man saugt einige der Fingerkuppe entnommene Blutstropfen in ein kleines gewogenes Filtrierpapierblättchen an und stellt das Gewicht des aufgenommenen Blutes durch erneuerte Wägung fest. Dazu dient eine sehr empfindliche Torsionswage mit Zeigerablesung. Dann bringt man das Blättchen in eine Eprouvette und enteiweißt mit Uranylazetat. Dabei geht der Zucker in Lösung. Es wird mit alkalischer Kupferlösung gekocht und das in Lösung verbleibende Kupferoxydul jodometrisch bestimmt. Die Methode erfordert viel Übung und hat ihre Launen; ist aber sicherlich bei richtiger Ausführung leistungsfähig. — Eine Modifikation dieses Verfahrens aus dem Laboratorium von SCHMITZ[6]) soll in bezug auf Genauigkeit und Unempfindlichkeit gegen Störungen allen Anforderungen genügen, die der Kliniker und Physiologe billigerweise stellen kann.

Im ganzen aber scheint die Methode von HAGEDORN und JENSEN doch der Bangschen Methode überlegen zu sein. Diese beruht darauf, daß die Proteinstoffe des (mit einer Kapillarpipette entnommenen) Blutes nach Zusatz von Zinkhydroxyd durch kurzes Kochen gefällt werden. Das zuckerhaltige Filtrat reduziert eine alkalische Ferrizyanidlösung in der Wärme: Das gebildete Ferrozyanid wird jodometrisch bestimmt. Die Methode läßt sich zweckmäßigerweise derart modifi-

---

1) SCHENK, Pflügers Arch. 1894, Bd. 55, S. 203.

2) Vgl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, 9. Aufl. 1924, S. 787, 839.

3) O. FOLIN and H. WU, Journ. of biol. Chem. 1920, Vol. 41, p. 367.

4) ST. R. BENEDICT (Cornell. Univ. New York), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 207; 1926, Vol. 68, p. 759. — Die Methode soll leicht allzu hohe Werte ergeben. (O. FOLIN, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67, p. 357. — DUGGAN and SCOTT, ebenda p. 287).

5) Vgl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER l. c. S. 845. — PETSCHACHER, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 131, S. 116 und Bd. 142, S. 371. — DREYFUSS, ebenda 1924, Bd. 150, S. 211 (Ausführliche Technik und Reduktionstabellen!).

6) E. COHN und A. WAGNER, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 43.

zieren, daß man das Blut nicht mit der Pipette, sondern mit Bangschen Löschpapierblättchen entnimmt und mit der Torsionswage wägt[1]).

Die Methode von Lewis und Stanley R. Benedict[2]) beruht auf der Rotfärbung, welche eintritt, wenn man eine Dextroselösung mit Pikrinsäure und Natriumkarbonat erwärmt. Der Bestimmung geht die Beseitigung der Blutproteine durch Pikrinsäurefällung voraus.

Nach COHEN-TERVAERT[3]) wird der Blutzucker in 0,2 ccm Blut derart bestimmt, daß im Phosphorwolframsäurefiltrate eine weinsäurehaltige Kupferlösung reduziert und das gebildete Kupferoxydul jodometrisch bestimmt wird.

Eine Mikrobestimmung vergärbaren Blutzuckers rührt von R. J. WAGNER[4]) her. — Daran reihen sich einige kolorimetrische Methoden: Die Bestimmung nach MILROY[5]) beruht auf der Reduktion von Nitroanthrachinonsulfonat: es entsteht erst ein dunkelgrünes Hydroxylaminderivat, sodann ein rotes Amin. — Die Bestimmung nach GLASSMANN[6]) basiert auf einer Gelbfärbung, die beim Erwärmen von Traubenzucker mit Resorcin in salzsäurehaltiger Lösung auftritt.

WACKER[7]) hat eine Methode ausgearbeitet, welche auf einer empfindlichen roten Farbenreaktion beruht, die p-Phenylhydrazinsulfonsäure bei Gegenwart von Alkali mit Kohlehydraten (ebenso wie auch mit vielen Alkoholen und Aldehyden) gibt. Durch Vergleich der Rotfärbung mit einer Farbenskala, die mit Hilfe einer Standardzuckerlösung hergestellt ist, soll die Methode die quantitative Unterscheidung der winzigen Menge von 0,05 mg Traubenzucker ermöglichen und dementsprechend nur sehr geringe Blutmengen (etwa 10—15 Tropfen) erfordern. Angesichts der Fehlerquellen[8]), welche dieser Methode anhaften, steht ihre Anwendbarkeit jedoch nicht außer Zweifel[9]).

Mikrobestimmung der freien Gesamtkohlehydrate in Körperflüssigkeiten nach Dische und Popper.

Einen wesentlichen Fortschritt den älteren kolorimetrischen Methoden gegenüber dürfte ein neues Verfahren bedeuten, das kürzlich in meinem Laboratorium von DISCHE und POPPER[10]) ausgearbeitet worden ist. Dieses beruht auf einer Farbenreaktion[11]), welche Kohlehydrate in der Siedehitze mit Indol und konzentrierter Schwefelsäure geben. Diese Reak-

---

[1]) HAGEDORN u. JENSEN, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 46. — ALMA ROSENTHAL (Labor. v. Falta), ebenda Bd. 133, S. 469. — E. v. FAZEKAS, ebenda 1926, Bd. 168, S. 175. — K. DRESEL u. H. ROTHMANN, ebenda 1924, Bd. 146. — Vgl. auch: HOLDEN (Labor. v. Hopkins), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 263. — Wird Glukose in Gegenwart von Aminosäuren nach einer Kupferreduktionsmethode bestimmt, so kann es geschehen, daß man um 10—15% zu hohe Werte erhält.

[2]) R. C. LEWIS and ST. R. BENEDICT (Cornell-Univ. New York), Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 20, p 60.

[3]) D. G. COHEN-TERVAERT, Biochem. Journ. 1925, Vol. 19.

[4]) R. J. WAGNER, Journ. of metabol. Research 1926, Vol. 5, p. 523.

[5]) J. A. MILROY, Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 746.

[6]) B. GLASSMANN (Odessa), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 150, S. 16.

[7]) L. WACKER (Würzburg), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 67, S. 197. — L. WACKER und F. POLY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100, S. 567; 1911, Bd. 102, S. 597.

[8]) FORSCHBACH und SEVERIN (Klinik Minkowski, Breslau), Zentralbl. f. Stoffwechselkr. 1911, Bd. 6, S. 54.

[9]) Weiteres zur Methodik der Mikroblutzuckerbestimmung: E. COHN und A. WAGNER (Breslau), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 43 (Kritik von BANG). — A. HANSEN (dänisch), Chem. Centralbl. 1927 I, S. 1193 (Modifik. von HAGEDORN-JENSEN). — A. FLEISCH, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 177, S. 453, 461. — FONTES et THIVOLLE, Bull. Soc. Chim. Biol. 1927, Vol. 9, p. 353 (Modifik. der kolorimetr. Wolframmethode). — BAUDOUIN et LEWIN, ebenda p. 280. Enteiweißung mit Merkurinitrat; Reduktion alkal. Quecksilberjodidlösung; Jodometrie. — LAPA (Labor. v. Dombrowski, Posen), ebenda p. 340: Enteiweißung mit Quecksilberazetat + $NaHCO_3$. Residualzuckerbestimmung im Blute nach Vergärung: 0,003—0,006%.

[10]) Z. DISCHE und H. POPPER, Klin. Wochenschr. 1926, Bd. 5, Nr. 42. — Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 371.

[11]) Seinerzeit (1907/08) angegeben von WEEHUYZEN und von FLEIG.

tion geben Glukose und Galaktose in derselben Farbenstärke; Fruktose hat einen etwas höheren Farbentiter. Glykogen und Dextrin geben dieselbe Färbung, wie wenn sie aus freien Monosacchariden bestünden. Es hat dies den großen Vorteil, daß, wenn man die Gesamtkohlehydrate im Blute bestimmen will, eine vorherige Umwandlung der Polysaccharide in Monosaccharide überflüssig erscheint. Auch die Hexosediphosphorsäure gibt denselben Wert, als ob die darin enthaltene Hexose frei wäre. Die Bestimmung der freien (nicht fest gebundenen s. u.) Gesamtkohlehydrate im Blute gestaltet sich dementsprechend sehr einfach: Eine kleine Blutmenge (0,15 ccm genügen, also etwa 3 große Tropfen) wird mit einer Lösung von Trichloressigsäure auf 5 ccm verdünnt[1]), um die Eiweißkörper zu fällen, und durch ein kleines Filter filtriert. $3\frac{1}{2}$ ccm des wasserhellen Filtrates werden unter Kühlung mit 7 ccm konzentrierter Schwefelsäure gemischt und mit 0,3 ccm einer 1%igen alkoholischen Indollösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten lang in einem siedenden Wasserbade erhitzt und nach Abkühlung die Farbstärke der gebildeten braunen Färbung mit einer Standard-Glukoselösung verglichen. Die kleinste Zuckermenge, die noch exakt bestimmt werden kann, beträgt $^{5}/_{100}$ mg; die Fehlerbreite der Methode beträgt bis 5%.

In ganz analoger Weise kann auch die Gesamtkohlehydratbestimmung in Organen vorgenommen werden, wozu 0,15—0,5 ccm Gewebe genügen, derart, daß es z. B. möglich ist, mit einer einzigen Mausleber mehrere Bestimmungen auszuführen. Das fein zerriebene Gewebe wird 2 Stunden lang in einer Eprouvette auf dem Wasserbade mit 2% Salzsäure hydrolysiert, um die Kohlehydrate vollständig zu extrahieren. Ein Kubikzentimeter des entsprechend verdünnten Hydrolysates wird zur Bestimmung verwendet.

Die Übereinstimmung der Resultate mit denjenigen anderer bewährter Blutzuckerbestimmungsmethoden ist eine befriedigende:

	Prozente							
z. B. nach DISCHE-POPPER	0,118	0,098	0,123	0,097	0,117	0,098	0,993	0,132
» BANG					0,096	0,095	0,095	0,104
» BENEDICT	0,112	0,092	0,120	0,093				

Doch waren die Gesamtkohlehydrate unserer Methode oft merklich höher als die Blutzuckerwerte nach BANG.

Freier und gebundener Blutzucker.

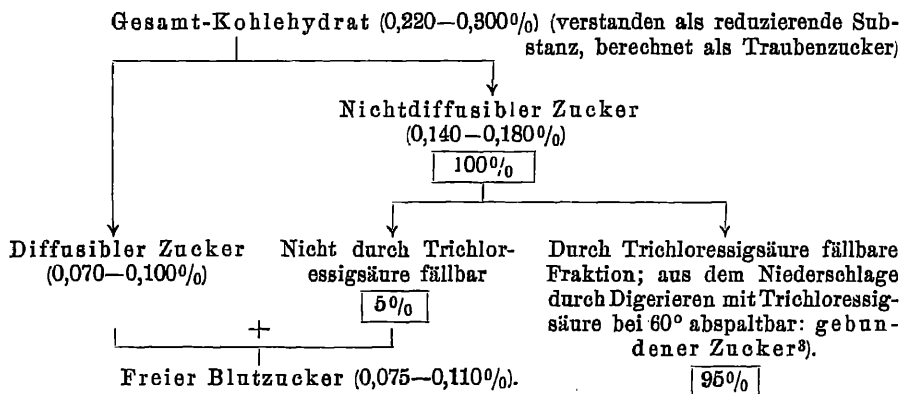
Zahlreiche Untersuchungen aus den letzten Jahrzenten[2]) haben die Gewißheit ergeben, daß nicht der ganze Blutzucker in freier, diffusibler Form auftrete, daß vielmehr daneben auch ein gebundener Zuckeranteil vorhanden sei. Insbesondere BIERRY und seine Mitarbeiter haben, unter Ablehnung älterer unzutreffender Vorstellungen[3]) gezeigt, daß der an die Blutkolloide gebundene Zuckeranteil etwa von der gleichen Größenordnung sei, wie der freie Zucker und z. B. durch dreiviertelstündiges Erhitzen mit 3%iger Schwefelsäure im Autoklaven auf 120° in Freiheit gesetzt werden könne. So wurde z. B. im Säugetierplasma gegenüber dem freien Blutzucker im Ausmaße von etwa 0,100—0,120% ein Gesamtzucker von 0,230% gefunden. — Im Schildkrötenblute fand sich

1) Oder besser noch mit Natriummetaphosphat + äquivalente Menge H_2SO_4.

2) Siehe Näheres: O. v. FÜRTH, Probleme 1913, Bd. 2, S. 204—205.

3) BIERRY hat sich insbesondere gegen LÉPINE und BOULUD gewandt, die zwischen »sucre immédiat« und »sucre virtuel« unterschieden. Der letztere sollte angeblich in glukosidischer Form gebunden sein und durch Invertineinwirkung zur Abspaltung gelangen.

0,080—0,095 % freier Zucker, wozu sich nach Spaltung im Autoklaven 0,110—0,125 % gebundener Zucker hinzugesellte[1]).

Kürzlich hat DISCHE[2]) in meinem Laboratorium unter Verwertung seiner oben geschilderten kolorimetrischen Zuckerbestimmungsmethode den gebundenen Blutzucker einer systematischen Untersuchung unterworfen. Dabei hat sich folgendes ergeben: Im Pferde- und Rinderplasma beträgt die Menge der gesamten Kohlehydrate etwa 0,220—0,300 %. Durch Dialyse ist eine Trennung in diffusible Kohlehydrate (0,070—0,100 %) und nichtdiffusible Kohlehydrate (0,140—0,180 %) möglich. Von den letzteren ist nun weiterhin der Hauptanteil (etwa 95 %) in einer durch Trichloressigsäure fällbaren Fraktion enthalten und kann daraus durch Digerieren mit Trichloressigsäure 5 % bei 60° annähernd zu Gänze abgespalten werden. Dies ist der »gebundene Zucker«. Ein weit kleinerer Anteil der nichtdiffusiblen Kohlehydrate (5 %) aber ist nicht durch Trichloressigsäure fällbar). (Es könnte sich dabei möglicherweise um kolloidale Kohlehydrate handeln.) Die Summe dieses Anteiles und des diffusiblen Kohlehydratanteiles kann als »freier Blutzucker« bezeichnet und etwa mit 0,075 bis 0,110 % bewertet werden. Es ergibt sich also etwa folgendes Schema:

Unsere Werte stimmen im ganzen mit denjenigen BIERRYS annähernd überein. Wir versprechen uns von der Erweiterung derartiger Untersuchungen auf pathologische Verhältnisse eine wesentliche Vertiefung unserer Kenntnisse vom Blutzucker[4]).

---

[1]) BIERRY mit LUCIE FANDARD, A. RANC u. a., Zahlr. Publikationen in den Compt. rend. sowie den C. R. Soc. de Biol 1912—1914, ferner ebenda 1918, Vol. 81, p. 476. — Vgl. auch QUAGLIARIELLO (Catania), Bull. Soc. Biol. Sperm. 1916, Vol. 1, p. 447.

[2]) Z. DISCHE, unveröffentliche Versuche.

[3]) Was den »gebundenen Zucker« betrifft, gibt nur ein Teil desselben die Naphtholreaktion (Modifikation der Reaktion von MOLISCH nach DISCHE), der andere Teil aber nicht. Es erscheint also fraglich, ob es sich in letzterem Falle um einen typischen Zucker handelt.

Vgl. auch SCONTRINO (Rom) Arch. di ostetr. e ginecol. 1926, Vol. 13, p. 97: Freier Blutzucker normal 0,08 %, Geburtsakt 0,107 %, Prämenstruum 0,106 %, gebundener Zucker (nach Hydrolyse mit n/10 HCl in ges. KCl, Enteiweißung) (BANG) nur 0,04—0,07 %.

Neue Angaben von H. PRINGSHEIM und MARGOT WINTER (Ber. d. deutsch. Chem. 1927, S. 278) über Zuckerbindung an Eiweiß sind von C. NEUBERG und E. SIMON (ebenda S 817) und SÖRENSEN und LORBER (ebenda S. 999) auf Mängel der Methodik zurückgeführt worden.

[4]) Auch V. BISCEGLIE (Clin. med. ital. 1925, Vol. 56, p. 215) bewertet den freien Zucker mit 0,07—0,10 %, findet aber viel weniger gebundenen Zucker (0,05 %),

Reaktionsform des Blutzuckers.

Ein wenig erfreuliches Kapitel ist die durch ungenaue Beobachtungen und voreilige Behauptungen ganz unnötig komplizierte Frage einer besonderen Reaktionsform des Blutzuckers[1], die ich bereits bei früherer Gelegenheit gestreift habe (Vorl. 8, S. 92—93). — Es scheint immerhin, daß die α-Glukose sowohl von Muskeln als von Hefe besser verwertet wird, als β-Glukose[2]. — Was aber die γ-Glukose betrifft, welche von WINTER und SMITH u. a. auf Grund von Diskrepanzen zwischen Drehungs- und Reduktionsvermögen) als die im Blute kreisende »Reaktionsform des Blutzuckers« angesehen worden ist, ist dabei herzlich wenig herausgekommen, so bestechend die Annahme einer solchen Modifikation von vornherein auch sein mag. Ein so guter Kenner des Gebietes wie LAQUER[1]) kommt zum Schlusse, daß die γ-Glukose vorläufig aus allen biologischen Betrachtungen ausscheiden müsse. Die Behauptung, daß die Darmschleimhaut den gewöhnlichen Traubenzucker in eine außerhalb des Körpers nur kurze Zeit beständige γ-Glukose verwandle, hat sich nicht bestätigt. Auch scheint es, daß zum mindesten ein Teil der Unstimmigkeit zwischen Drehung und Reduktion auf Rechnung von Alkaleszenzänderungen[3][4], auch wohl auf eine unvollständige Entfernung von Proteinen und deren Abbauprodukten zu beziehen ist. Die Angabe, daß beim normalen Individuum der Polarisationswert des Blutzuckers stark unter dem Reduktionswerte liegt und daß dieser Unterschied sich beim Stehen der Blutprobe allmählich ausgleicht, ist allerdings mehrfach bestätigt worden. Umgekehrt wird bei Hyperglykämie infolge Zuckerinfusion oder infolge Adrenalin der Polarisationswert vorübergehend höher als der Reduktionswert gefunden[5]. Das sind dunkle und vieldeutige Dinge! — Die aufsehenerregende Beobachtung von LUNDSGAARD und HOLBOELL[6], derzufolge durch das Zusammenspiel von Insulin und Muskelextrakt α-β-Glukose sich in labile, sehr reaktionsfähige »Neo-Glukose« von sehr niedriger Drehung umwandle und daß beim Diabetes die Menge dieser Neo-Glukose vermindert sei, ist vielfach energisch bestritten worden[7].

Andere reduzierende Substanzen im Blute.

Daß im Blut außer dem Traubenzucker auch noch andere Zuckerarten, wie Fruchtzucker, Milch- und Rohrzucker und Maltose, ebenso wie auch Glykogen in nicht ganz unerheblichen Mengen im Blute auftreten können, ist nicht weiter merkwürdig[8]. Auch Glukuronsäure und aldehydartige Substanzen beteiligen sich an der Reduktion, außerdem Harnsäure, Kreatinin und Aminosäuren. Die Menge der nichtzuckerartigen, reduzierenden Substanzen wird von Folin mit nur

---

nach Hydrolyse mit n/10 HCl nach BANG bestimmbar. — B. GLASSMANN in Odessa (Zeitschr. f physiol. Chemie 1926, Bd 158, S. 113) wiederum findet unvergleichlich größere Werte als wir und alle anderen Untersucher. Normales Mittel 0,36% für freien Zucker und 0,76% (!) für gebundenen Zucker. Doch scheint mir seine Methode (Kolorimetrie mit Resorzin-Salzsäure) keineswegs ausreichend fundiert.

[1]) **Literatur über die Reaktionsform des Blutzuckers:** F. LAQUER, Klin. Wochenschrift 1925, S. 560. 604. — R PRIESEL und R. WAGNER (Wien), Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1926, Bd. 30, S. 609—613.

[2]) NEUBERG und GOTTSCHALK, THANNHÄUSER und JENKE, PLANELLES und LIPPMANN.

[3]) BLYER und SCHMIDT, Biochem Zeitschr. 1923, Bd. 138, S. 119; Bd. 141, S. 278.

[4]) M. B. VISSCHER, Amer. Journ. of Physiol. 1924, Vol 68, p. 135; 1926, Vol. 76, p. 79.

[5]) NAKAHAYASHI und ABELIN (Bern), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 544. — H. K. BARRENSCHEEN, H. KAHLER und H. HECHL, ebenda 1926, Bd 167, S. 77.

[6]) LUNDSGAARD und HOLBOELL, C. R. Soc de Biol. 1925, Vol. 93; Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 475, 485; Vol. 70, p. 71, 79, 83, 89 und frühere Arbeiten.

[7]) BARBOUR (Toronto), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67, S 53. — IWASAKI (Labor. v. Rona), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 177, S. 10 — HARRIS, LASKE und RINGER, Journ of biol. Chem. 1926, Vol. 69, p. 713. — BEARD and JEARSEY (Cleveland), ebenda Vol. 70, p. 167. — ANDERSON and CARRUTHERS (Cambridge), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 556.

[8]) **Literatur über verschiedene Zuckerarten im Blute:** Oppenheimer Handb. 1925, Bd. 8, S. 346—347.

0,005—0,006 % bewertet, von anderen Autoren aber auch wesentlich höher[1]).

Zuckergehalt der roten Blutkörperchen.

Im Laufe der letzten Dezennien ist die Frage, ob der Traubenzucker des Blutes nicht nur im Serum, sondern auch in den roten Blutkörperchen enthalten sei, lebhaft erörtert worden. Die Behauptung, derzufolge die letzteren keine Glukose, vielmehr nur ein nichtvergärbares Kohlehydrat, bzw. Polysaccharide enthalten sollten[2]), erscheint durch zahlreiche Untersuchungen widerlegt. Es ist hinlänglich sichergestellt[3]), daß die roten Blutzellen des frischen Blutes (zum Unterschiede von gewaschenen Blutzellen, welche sich abweichend verhalten können)[4]), für Traubenzucker durchlässig sind und denselben tatsächlich aufnehmen können; (daneben enthalten die Blutkörperchen, ebenso wie das Plasma, wechselnde Mengen eines komplexen Kohlehydrates, das durch Hydrolyse in vergärbaren Zucker übergeht). Der Zucker verteilt sich nicht immer ganz gleichmäßig auf Blut und korpuskuläre Elemente; zuweilen, insbesondere bei Hyperglykämien, sind erhebliche Unterschiede in dem Zuckergehalte innerhalb und außerhalb der Blutkörperchen gefunden worden, was im Sinne einer selbständigen Tätigkeit der letzteren bei den Vorgängen des Zuckerstoffwechsels gedeutet worden ist. Im Grunde genommen scheint mir der Zuckergehalt der roten Blutzellen eine selbstverständliche Sache zu sein und ich vermag mein Bedauern über den Aufwand an wertvoller Zeit, den so viele namhafte Forscher diesem Probleme gewidmet haben, nicht zu unterdrücken. Wir haben gar keinen Grund, daran zu zweifeln, daß der Zucker, die bare Münze zur Bestreitung der Kosten der vitalen Verbrennungsvorgänge, in jede lebende Zelle einzudringen vermag. Warum sollten gerade die roten Blutzellen sich anders verhalten?

Allerdings ist das Verhalten verschiedener Tiergattungen in dieser Hinsicht sehr verschieden. Beim Menschen enthalten die Blutkörperchen oft ebenso viel Zucker, wie das Plasma. Hunde-Blutkörperchen nehmen weniger Zucker auf. Die Erythrozyten des Schweines, Hammels, Kaninchens, sowie der Gans sollen fast zuckerfrei sein[5]). — Sehr interessant und wichtig scheinen mir neue Beobachtungen von OTTO LOEWI und HÄUSLER[6]) über die Steigerung der Glukoseaufnahme in Erythrozyten durch Insulin. Während Rindererythrozyten aus einer physiologischen Kochsalzlösung, die 0,5—0,9 % Glukose enthält, keinen Zucker aufnehmen, erlangen sie durch Insulin die Fähigkeit der Zuckeraufnahme.

---

[1]) STEPP, Ergebn. d. Physiol. 1922, Bd. 20, S. 108. — ERNST und FÖRSTER (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 169, S. 498. — O. FOLIN und SVEDBERG, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 405.

[2]) H. L. LYTTKENS und J. SANDGREN (Med. chem. Inst. Lund), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 382; 1911, Bd. 31, S. 153; 1911, Bd. 36, S. 261. — S. E. EDIE und D. SPENCE (Liverpool), Biochem. Journ. 1907, Bd. 2, S. 103.

[3]) L. MICHAELIS und P. RONA, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 16, S. 60; 1909, Bd. 18, S. 375, 514; 1911, Bd. 37, S. 47. — P. RONA und A. DÖBLIN, ebenda 1911, Bd. 31, S. 215. — R. LÉPINE und BOULUD, ebenda 1911, Bd. 32, S. 287 und frühere Arbeiten. — A. HOLLINGER (Frankfurt a. M.), ebenda 1909, Bd. 17, S. 1. — D. TAKAHASCHI (Labor. Rona), ebenda 1911, Bd. 37, S. 30. — E. FRANK und A. BRETTSCHNEIDER (Wiesbaden), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 76, S. 226.

[4]) Vgl. die Untersuchungen von HAMBURGER, GRYNS, KOEPPE, HEDIN u. a. **Literatur über die Permeabilität roter Blutkörperchen:** E. OVERTON, Nagels Handb. der Physiol. 1907, Bd. 2, S. 828—839.

[5]) Vgl. MAGNUS-LEVY, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 347.

[6]) H. HÄUSLER und O. LOEWY, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 238, 557, 566.

— Menschenerythrozyten nehmen aus 0,5—0,9%iger Lösung auch spontan Zucker auf; doch wird die Aufnahme durch Insulin gesteigert.

Einfluß verschiedener Faktoren auf den Blutzucker.

Genau genommen schließt die Lehre vom Blutzucker die ganze Kohlehydratphysiologie in sich ein, die uns noch eine ganze Reihe von Vorlesungen hindurch beschäftigen soll. Doch möchte ich schon hier einige Faktoren erörtern, welche den Blutzucker wesentlich beeinflussen.

Was zunächst das normale Blutzuckerniveau (freier Zucker) betrifft, scheint dasselbe beim Menschen etwa zwischen 0,080—0,130% im Plasma und 0,060 bis 0,110% im Gesamtblute zu schwanken[1]). Besonders niedrige Werte sind bei Hypothyreosen (Myxödem) zu finden, besonders hohe Werte von 0,270—0,300%[2]) und darüber bei schwerem Diabetes. Es ist allbekannt, in wie mächtiger Weise der Blutzucker von Hormonen beeinflußt wird; von der Adrenalin-Hyperglykämie ist schon die Rede gewesen und von der Insulin-Hypoglykämie wird noch sehr eingehend die Rede sein. ABDERHALDEN nimmt eine feine Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels durch den Antagonismus von Adrenalin und Insulin an[3]).

Wenn das Adrenalin unter Reizung sympathischer Nervenendigungen eine typische Hyperglykämie hervorruft, werden wir uns nicht darüber wundern, daß parasympathische Reize (wie Cholin, Eserin, Pilokarpin in kleinen Dosen) eine Herabsetzung des Blutzuckers hervorrufen[4]).

Der Blutzucker wird zweifellos auch stark von Ionenwirkungen beeinflußt: Kalzium steigert den Blutzucker, Natrium, Kalium und Magnesium drücken ihn bei alimentärer Hyperglykämie herab[5]).

ABDERHALDEN[3]) und seine Mitarbeiter haben vergleichsweise Kaninchen mit »basischem« Grünfutter und mit »saurem« Haferfutter ernährt. Bei letzteren wirkte Insulin viel schwächer, Adrenalin aber stärker; parenterale Traubenzuckerzufuhr bewirkte stärkere Hyperglykämie. Es macht also den Eindruck, als ob die »saure«, eiweißreiche Nahrung die Tendenz zu Hyperglykämie zeitige, eine alkalotische Einstellung aber umgekehrt wirke. Auch können an sich unwirksame Adrenalindosen bei Anwesenheit gewisser Aminosäuren ihre Wirkung entfalten.

Andererseits können parenteral beigebrachte Eiweißkörper und Eiweißderivate den Stoffwechsel unter Umständen derart »umstimmen«, daß die hyperglykämische Wirkung des Adrenalins[6])[7]) und der Pankreasexstirpation[8]) in manchen Fällen gehemmt wird. Auch ist einer solchen Umstimmung von GUSTAV SINGER eine günstige Wirkung auf die diabetische Stoffwechselstörung zugeschrieben worden[9]). Es scheint nach Versuchen an Kindern nach Tuberkulin und Milchinjektionen, als ob nach einer mehr azidotischen Periode eine Einstellung in alkalolischer Richtung

---

1) MAGNUS-LEVY l. c., S. 348.

2) R. PRIESEL und R. WAGNER l. c., S. 617.

3) ABDERHALDEN mit WERTHEIMER und GELLHORN (Leopoldina, Halle) 1926, Bd. 1, S. 25. — Pflügers Arch. 1923—1925, Bd. 199—207.

4) T. SAKURAI, Tokyo Journ. of Biochem. 1926, Vol. 6, p 211, 451, 465. — Nach großen Dosen kann allerdings [vgl. die vorliegenden widersprechenden Angaben (BORNSTEIN, DRESSEL und ZEMMIN. Berlin, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 463, siehe dort die Literatur!)] der entgegengesetzte Effekt eintreten; doch dürfte dieser auf Nebenumstände zurückzuführen sein. — Die Phenylchinolinkarbonsäure bewirkt einen Anstieg des Blutzuckers bis 30% (Th. BRUGSCH und H. HORSTERS 1924, Bd. 147), was vielleicht auch auf sympathische Reize bezogen werden könnte. Vgl. auch Ho Sup Shim, Tokyo Biochem. Journ. 1926, Vol. 5.

5) HEIANZAN (Labor. v. Bickel), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 165, S. 57.

6) BERTRAM und BORNSTEIN, Zeitschr. f. exper. Med. 43.

7) VOLLMER Kinderklinik Heidelberg), Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, S. 528.

8) BERTRAM, Zeitschr f. exper. Med. 1923, Bd. 43, S. 421, 442.

9) G. SINGER (Rudolfspital Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1914 und weitere Mitteilungen. Auf die diesbezüglichen Kontroversen, insbesondere mit W. FALTA, kann hier nicht eingegangen werden.

erfolgen würde. Doch sind die bisher vorliegenden, einschlägigen Beobachtungen noch unvollständig, inkonstant und vieldeutig[1]), vor allem auch wohl von allzu kurzer Dauer.

Nicht uninteressant sind Beobachtungen[2]), denen zufolge das Verschwinden einer eingeführten Zuckermenge aus dem Blute nach einer abgeklungenen Insulinhypoglykämie verzögert, nach einer abgeklungenen Adrenalinhyperglykämie beschleunigt erscheint. Ich meine, es dürfte dies mit dem Füllungsgrade der Kohlehydratspeicher im Organismus zusammenhängen.

Bei hungernden Hunden bewirkt intraperitoneale Injektion von Serum oder Milch rasch eine erhebliche, mehrere Stunden dauernde Erhöhung des Blutzuckers[3]), die vermutlich auf eine Ausschüttung von Glykogenvorräten aus der Leber zu beziehen sein dürfte.

Zuckerausscheidungsschwelle.

Wichtig sind schließlich Beobachtungen über die Zuckerausscheidungsschwelle, die wir dem Laboratorium von Inada in Tokyo verdanken. Nach Zuckerzufuhr wurde durch häufige, gleichzeitige Blut- und Harnzuckeranalysen festgestellt, bei welchem Blutzuckerniveau der Übertritt von Zucker aus dem Blute in den Harn eben beginnt. Beim normalen Menschen liegt die Schwelle bei kohlehydratreicher Nahrung bei 0,13 bis 0,18%, bei kohlehydratarmer Nahrung höher, bei 0,18—0,25%, bei Adrenalinglukosurie noch höher. Vagusdurchschneidung drückt die Schwelle herab. Bei schwangeren Frauen liegt die Schwelle meist unter 0,14%, bei Nichtgraviden dagegen über 0,14%. Bei Diabetikern schwankt der Schwellenwert meist zwischen 0,12—0,20%; bei einer Besserung des Zustandes pflegt der Schwellenwert abzusinken. Durch Insulineinwirkung läßt er sich anscheinend nicht beeinflussen[4]).

Restkohlenstoff des Blutes.

Wir müssen jetzt noch des »Restkohlenstoffes« gedenken, d. h. jener Kohlenstoffmenge, die im Blutfiltrate nach Enteiweißung mit Phosphorwolframsäure verbleibt. Der Restkohlenstoff ist auf FRANZ HOFMEISTERS Veranlassung zuerst von MANCINI[5]) untersucht worden. Später hat ihn W. STEPP in einer Reihe von Arbeiten eingehend studiert[6]). Die Bestimmung erfolgt in der Weise, daß das Phosphorwolframsäurefiltrat des Blutes erst mit Chromsäure, dann mit Permanganat energisch oxydiert und die gebildete Kohlensäure in Natronkalkröhren aufgefangen wird. Der Rest-C bewegt sich beim gesunden Menschen zwischen 0,170—0,200% (Mittel 0,180%). Am Rest-C beteiligt sich vor allem der Zucker (mit 0,040% C entsprechend 0,100% Zucker), weiter der Harnstoff (0,006% C), die Milchsäure (0,004% C) und das Kreatinin (0,002% C), vor allem aber die Aminosäuren mit etwa 0,025% C. Alle diese bekannten organischen Substanzen geben aber zusammen erst 0,077%. Es bleibt also noch ein gewaltiges Spatium übrig. Ein Teil desselben dürfte auf Oxyproteinsäuren und etwa auch auf Glukuronsäure entfallen, ein kleiner Anteil auch auf Ameisensäure. STEPP ist weiterhin der Meinung, daß im Rest-C nicht der ganze Bertrand-Reduktionswert auf Zucker bezogen werden könne und daß, auch wenn man flüchtige Substanzen, wie Azetaldehyd, ausschaltet, noch andere reduzierende Substanzen entweder von

---

1) Es gilt dies auch für einige Versuche, die A. FISCHER und H. Weiß (Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 141) in meinem Laboratorium über die Frage der Beeinflussung des Phlorrhidzinglykosurie durch parenterale Eiweißinjektionen seinerzeit ausgeführt haben.

2) VIGNEAUD et KARR (Philadelphia), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 66, p. 281.

3) RACHIUSA (Messina). Ann. di Clin. 1926, Vol. 16. p. 1; RONAS Ber. Bd. 37, S 365.

4) NAKAYAMA, SAKAGUCHI, MATSUYAMA, WATANABE, OSAKAWA, UEDA, GYOBTOKU (Labor. v. Inada), Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 1; 1924, Vol. 4. Mitteil. d. Med. Fak. Tokyo 1922, Bd. 22; 1924, Bd. 32. — H. ELIAS, J. GÜDEMANN und R. RAUBITSCHEK, Wiener Arch. f. innere Med. 1925, Bd. 9, S 569.

5) ST. MANCINI (Labor. v. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 149; 1911, Bd. 32, S. 164.

6) **Literatur über den Restkohlenstoff des Blutes:** W. STEPP, Ergebn. d. Physiol. 1921, Bd. 19, S. 291—320.

relativ größerem C-Gehalte oder von größerem Reduktionsvermögen vorhanden sein mögen[1].

Bei Nierenkrankheiten ohne stärkere Erhöhung des Rest-N (0,030—0.050% Rest-N) hat STEPP den Rest-C nicht auffallend vermehrt gefunden (0,20—0,23%). Im Falle einer starken Erhöhung des Reststickstoffs (0,100—0,304%) fand sich aber auch der Rest-C stark erhöht (0,21—0.40%). Es erscheint nicht unmöglich, daß die Oxyproteinsäuren unter den retinierten Stoffen, welche den Restkohlenstoff in die Höhe treiben, eine bedeutsame Rolle spielen könnten (vgl. auch 44. Vorlesung unter »Urämie«!)

---

[1]) Mit dem Begriffe des »Restzuckers« ist wenig anzufangen. Man hat darunter einen Zuckerrest verstehen wollen, der nach vollständiger Vergärung noch darin verbleibt Untersuchungen aus Embdens Laboratorium (GRIESSBACH und STRASSNER) haben aber ergeben, daß nach wirklich vollständiger Vergärung im Blute weder durch Reduktion noch durch Polarisation irgendein Zucker nachweisbar ist. Nach PAUL MAYERS Untersuchungen aus Neubergs Institute ist der »Restzucker« nichts anderes als eine kleine Zuckermenge, die aus der absterbenden Hefe in die umgebende Flüssigkeit übergehen kann.

LVI. Vorlesung.

Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett — Beziehungen zwischen Phosphor- und Kohlehydratstoffwechsel.

Zuckerbildung aus Eiweiß.

Kohlehydratgruppe im Eiweißmoleküle.

Wir treten nunmehr an eines der großen Grundprobleme der Stoffwechsellehre heran, an dem die Biologen, von den fernen Tagen CLAUDE BERNARDS angefangen, bis auf die Gegenwart, immer wieder ihre Kräfte erprobt haben.

Wir kennen eine große Gruppe von Eiweißkörpern, die Glykoproteide[1], unter deren Spaltungsprodukten sich Kohlehydrate oder Kohlehydratabkömmlinge vorfinden. Wir wissen längst, daß der Eiweißzucker nicht mit dem Traubenzucker identisch ist, daß es sich vielmehr um einen amidierten Zucker, um Glukosamin (s. Vorl. 8, S. 96) handelt, also jenen Zucker, der durch hydrolytische Spaltung von Chitin leicht gewonnen werden kann (s. Vorl. 23, S. 315). Hierher gehören die Mucine aus Speicheldrüsen und Schnecken, die Mukoide aus den Eihüllen der Frösche und Cephalopoden, auch wohl die Pseudomucine aus dem Inhalte von Ovarialzysten, ferner das Ovomucoid (Vorl. 31, S. 431) usw. Aus derartigen Substanzen kann durch Hydrolyse mit Säuren bis ein Drittel ihres Gewichtes an Glukosamin abgespalten werden. — Ob auch andere echte Eiweißkörper geringe Mengen Eiweißzuckers in ihrem Moleküle enthalten, oder ob ihnen Zucker nur adsorptiv anhaftet, ist eine noch ungelöste Frage[2] (s. Vorl. 4, S. 46, Anmerkung).

Die Hoffnung, in der Kohlehydratgruppe des Eiweißmoleküls den Schlüssel zu dem Probleme der Zuckerbildung aus Eiweiß in Händen zu haben, ist schnell zunichte geworden. Man vermochte sich nicht lange darüber zu täuschen, daß die Menge des »Eiweißzuckers« unmöglich ausreichen kann, um auch nur einen geringen Bruchteil jenes gewaltigen Zuckerquantums zu decken, das der Organismus unter gewissen Verhältnissen aus Eiweiß zu produzieren vermag. Auch stellte sich bald die unerwartete Tatsache heraus, daß der Organismus, der so viele chemische Umsetzungen, an denen die Kunst der Chemiker zuschanden wird, spielend leicht vollzieht, nicht imstande ist, den einfachen Umtausch der Aminogruppe des Glukosamins gegen ein Hydroxyl zu bewerkstelligen derart, daß diese Substanz den typischen Zucker- und Glykogenbildnern gar

---

[1] **Literatur über Glykoproteide:** O. KESTNER, Chemie der Eiweißkörper, 4. Aufl. 1925, S. 388—412.

[2] S. FRÄNKEL und C. JELLINEK ist es kürzlich gelungen, durch Aufspaltung von 1 kg koagulierten Eieralbumins mit Barytlauge eine Verbindung von Glukosamin mit einem Doppelzucker zu erhalten, den sie als Mannose bezeichnen. Es war vorher nie gelungen, Mannose als Bestandteil des Tierkörpers sicherzustellen.

nicht zugezählt werden darf. Es ergab sich daraus die logische Schlußfolgerung, daß der beim menschlichen Diabetes, beim Pankreas- und Phloridzindiabetes usw. allem Anscheine nach aus Proteinen entstehende Zucker kein direktes hydrolytisches Eiweißspaltungsprodukt ist, vielmehr komplizierteren chemischen Umsetzungen seine Entstehung verdankt.

Zuckerausscheidung und Eiweißzerfall.

Um die Anerkennung der Tatsache einer Zuckerbildung aus Eiweiß ist einige Dezennien lang ein erbitterter Kampf geführt worden. Es war vor allem EDUARD PFLÜGER, der mit einer Hartnäckigkeit, die nun einmal von dem Charakterbilde dieses großen Physiologen ebenso untrennbar ist, wie sein Drang nach Wahrheit, nicht müde wurde, mit immer neuen scharfsinnigen Argumenten die Lehre von der Zuckerbildung aus Eiweiß zu bekämpfen und es schließlich doch nicht hindern konnte, daß dieselbe, auf wohlgemauerten Fundamenten sich erhebend, zum dauernden Besitzstande unserer Wissenschaft ward. Heute kommt den einzelnen Phasen dieses Kampfes nur mehr ein historisches Interesse zu; ich kann es mir daher ersparen, hier auf dieselben näher einzugehen. Es mag genügen, wenn ich Ihnen in aller Kürze in Erinnerung bringe, auf welchen Wegen man zu der Erkenntnis einer Zuckerbildung aus Eiweiß gelangt ist.

Wir verdanken dieselbe vor allem einer langen Reihe von Stoffwechseluntersuchungen, welche einerseits an diabetischen Menschen, andererseits an pankreas- und phloridzindiabetischen Tieren ausgeführt worden sind[1]). Immer und immer wieder hat es sich gezeigt, daß die Glykogenbestände des Körpers unmöglich eine Erklärung für die gewaltigen Mengen des im Harne ausgeschiedenen Zuckers zu liefern vermögen, und die zahlreichen Beobachtungen über die Relation D/N (Dextrose : Stickstoff) bringen die Tatsache eines Zusammenhanges zwischen Zuckerbildung und Eiweißzerfall in einer (wie ich glauben möchte) für den Unbefangenen überzeugenden Weise zum Ausdrucke. Befunde, wie es z. B. derjenige von LÜTHJE[2]) war, der einen pankreaslosen Hund lange Zeit hindurch kohlehydratfrei ernährt und schließlich berechnet hatte, daß 4mal so viel Zucker ausgeschieden worden war, als (unter Berücksichtigung der Pflügerschen Maximalzahlen für den Glykogengehalt der Organe) irgendwie in Form von Reservekohlehydrat im Körper deponiert sein konnte, führten eine eindringliche Sprache. So mußte schließlich auch der unermüdliche Bonner Skeptiker zugeben, daß der vom diabetischen Organismus produzierte Zucker unmöglich aus den Glykogenbeständen des Körpers, vielmehr aus einer anderen Quelle stammen müsse, als welche er aber nunmehr nicht etwa das Eiweiß, sondern das Fett hinstellen wollte. Ich werde später auf das »Für« und »Wider« einer Zuckerbildung aus Fett näher eingehen; hier möchte ich nur feststellen,

---

[1]) Diese hängen insbesondere mit den Namen von CL. BERNARD, KÜLZ. WOLFBERG, NAUNYN, V. MERING, MINKOWSKI, CANTANI, BENDIX. PRAUSNITZ, CREMER, LÜTHJE, O. LÖWI, MAGNUS LEVY, GRAHAM LUSK. FR. KRAUS, MOHR, FALTA, GIGON u. a. zusammen. — **Ältere Literatur über die Zuckerbildung aus Eiweiß:** M. CREMER, Ergebn. d. Physiol. 1902. Bd 1, S. 872—887 — L. LANGSTEIN, ebenda 1902, Bd. 1, S 62—109; 1904, Bd. 3, S. 453—496. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 502—508. — E. WEINLAND, ebenda 1907, Bd. 2, S. 440—442. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 340—345, 346—356. — J. WOHLGEMUTH, ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 165—166.

[2]) H. LÜTHJE, Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 498.

daß PFLÜGER bei dieser Auffassung nicht verblieben ist. Er beobachtete bei Hunden, die durch Hunger und Phloridzin glykogenarm gemacht, sodann mit sehr kohlehydratarmem Kabljaufleisch gemästet worden waren, eine so gewaltige Glykogenvermehrung in der Leber, daß er sie unumwunden im Sinne einer Zuckerbildung aus Eiweiß anerkannt hat[1]. So wäre denn der erste Akt dieses vielbewegten wissenschaftlichen Dramas zu Ende. Dem Forscher jedoch, dem darin die Rolle des »Geistes, der stets verneint« zugefallen war, gereicht es zu hoher Ehre, daß er am Ende seines arbeitsreichen Lebens gewissermaßen in das gegnerische Lager übergegangen ist; er hat dies getan, sobald er die Überzeugung gewonnen hatte, daß drüben die Wahrheit war. So mögen denn die Epigonen die Härten und manches Unerfreuliche vergessen, ohne das es auch bei diesem Ringen nicht abgegangen ist und EDUARD PFLÜGER als das ehren, was er für die Wissenschaft war: ein echter Wahrheitssucher.

Die Zuckerbildung aus Eiweiß ist aber, außer auf dem Wege von Fütterungsversuchen, auch noch auf einem anderen Wege erschlossen worden, nämlich auf demjenigen des Respirationsversuches. Es hat sich herausgestellt daß, wenn nach vorausgegangenem Hunger reichliche Eiweißmengen verfüttert werden, zwar allenfalls aller Stickstoff der verbrauchten Proteine in den Ausgaben wieder zum Vorscheine kommen kann, ein Teil des Kohlenstoffes jedoch im Körper zurückbleibt. »Man hat hier nur die Wahl,« sagt MAX CREMER, »wenn man nicht zu unbekannten und sonst nicht nachgewiesenen Anhäufungen seine Zuflucht nehmen will, diesen Kohlenstoff als Glykogen- oder als Fettkohlenstoff zu betrachten. Für denjenigen, der, wie ich, die Fettbildung, soweit sie rein synthetisch ist, nur über die Glukosestufe erfolgen läßt, sind die Versuche überhaupt für die Glukoneogenie beweisend.«

Relation D/N; Zuckerwert von Proteinen.

Es besteht bei den verschiedenen Diabetesformen zwar keine absolute, aber immerhin angenäherte Proportionialität zwischen Eiweißzerfall und Zuckerausscheidung[2], die in der annähernden Konstanz der Relation $\frac{\text{Harnzucker}}{\text{Harnstickstoff}}\left(\frac{D}{N}\right)$ zum Ausdrucke gelangt. Beim Phloridzin und Pankreasdiabetes haben v. MERING und MINKOWSKI diese Relation mit 2,6—3,0 (Mittel 2,8) gefunden, was besagen würde, daß 100 Teile Eiweiß imstande seien, 45 Teile Zucker im Stoffwechsel zu liefern. GRAHAM LUSK, der wohl als der Erfahrenste auf diesem Gebiete gelten darf, fand beim Phloridzindiabetes D/N um 3,6 herum, was einem »Zuckerwerte« von Eiweiß = 58% entsprechen würde[3]. RUBNER, dem sich FALTA anschließt, rechnet gar mit 80%. Eine Kost, die z. B. aus 100 g Eiweiß + 80 g Kohlehydrat besteht, sollte demnach einem Zuckerwerte von 80 + 80 = 160 entsprechen[4].

Kohlehydratneubildung in glykogenfreien Organen.

Selbst derjenige, dem alle diese Beobachtungen etwa nicht genügen sollten, wird die Tatsache der Glykogenneubildung beim hungernden Tiere nicht leugnen können. Man kann Kaninchen in einer mehrtägigen Hungerperiode durch Strychninkrämpfe vollständig glykogenfrei machen. Läßt man aber solche glykogenfreie Tiere

---

[1] E. PFLÜGER und P. JUNKERSDORF, Pflügers Arch. 1910, Bd. 131, S. 201.

[2] MAGNUS-LEVY, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 361—362.

[3] JANNEY mit CSONKA und BLATHERWICK (Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 20, p. 321; Vol. 22, p. 195. 203; Vol. 23. p. 77) fanden den Zuckerwert für verschiedene Proteine, für Muskeleiweiß und für im Hunger zersetztes Körpereiweiß 50—60%. Nur Gliadin fiel mit 80% aus der Reihe.

[4] W. FALTA, Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 22.

weiter hungern und tötet sie erst zur Zeit der prämortalen Steigerung der Stickstoffausscheidung (welche anzeigt, daß der Vorrat an Reservestoffen zu Ende gegangen ist und daß nunmehr die Eiweißbestände der Organe liquidiert werden müssen), so findet man die Tiere wieder glykogenhaltig: — offenbar weil ein Teil der mobilisierten Gewebsproteine in Zucker übergegangen ist[1]). Ebenso erfolgt bei glykogenfreien Tieren eine Kohlehydratneubildung, wenn man durch ein infektiöses Fieber (durch Impfung mit Bakterium coli hervorgerufen), einen vermehrten Eiweißzerfall auslöst[2]).

Es sei in diesem Zusammenhange auch erwähnt, daß sich bei Blutegeln, die nach mehrmonatigem Hunger mit Kaninchenblut gefüttert worden waren, ein sehr großer Ansatz von Glykogen fand (das aus assimiliertem Eiweiß gebildet worden war) — bei viel geringerer Zunahme an Fett und Eiweiß.

Zuckerbildung aus Aminosäuren.

Die Zuckerbildung aus Aminosäuren ist durch ein großes Tatsachenmaterial[3]) klargestellt worden, um das sich unter anderem Arbeiten aus dem Hofmeisterschen Laboratorium, vor allem aber RINGER und GRAHAM-LUSK und ihre Mitarbeiter, sowie DAKIN und DUDLEY verdient gemacht haben. So sind wir denn heute so weit, annehmen zu dürfen, daß sich das Glykokoll und das Alanin mit ihrem ganzen Kohlenstoffe an der Zuckerbildung beteiligen. Auch das Serin und Zystin gelten für gute Zuckerbildner. Die Asparaginsäure und Glutaminsäure sollen nur mit 3 C beteiligt sein. Valin und Leucin haben ganz versagt, ebenso das Lysin. Das Arginin soll mit dem darin enthaltenen Ornithinkomplexe an der Zuckerbildung beteiligt sein. Die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles (mit Ausnahme des Prolins) sind offenbar nicht imstande, Zucker zu liefern. — Als Zwischenprodukte bei der Zuckerbildung hat man den Glykolaldehyd, die Milchsäure, die Brenztraubensäure, das Methylglyoxal, die Glyzerinsäure u. dgl. in Betracht gezogen. Doch ist man in dieser Hinsicht lediglich auf Vermutungen angewiesen. Bei Phloridzintieren hat sich γ-Aminobuttersäure, $CH_2(NH_2).CH_2.CH_2.COOH$, nicht aber δ-Aminovaleriansäure, $CH_2(NH_2).CH_2.CH_2.CH_2.COOH$ als Zuckerbildner erwiesen[4]).

Zuckerbildung aus Fett.

Nachdem wir uns die Zuckerbildung aus Eiweiß, so gut es eben gehen mochte, zurechtgelegt haben, wenden wir nunmehr unsere Aufmerksamkeit dem schwierigen Probleme der Zuckerbildung aus Fett zu.

Zuckerbildung aus Glyzerin.

Machen wir uns zunächst klar, daß es sich hier nicht um ein, sondern um zwei Probleme handelt: da sich ja die Fette aus zweierlei Komponenten (Glyzerin und hohen Fettsäuren) zusammensetzen, werden wir die Zuckerbildung aus Glyzerin und diejenige aus hohen Fettsäuren scharf auseinander halten müssen.

Was den ersteren Punkt betrifft, kann ich mich sehr kurz fassen. Zahlreiche Versuche, bei denen Glyzerin diabetischen Menschen und Tieren beigebracht worden ist, lassen gar keinen Zweifel darüber be-

---

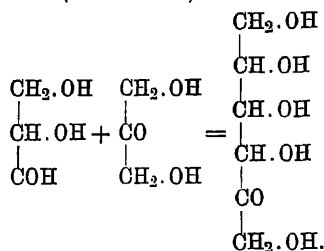
[1]) ROLLY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 83, S. 107.

[2]) C HIRSCH und ROLLY (Med. Klinik, Leipzig), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 78, S. 380.

[3]) **Literatur über Zuckerbildung aus Aminosäuren:** MAGNUS-LEVY, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 365—368.

[4]) CORLEY (New Orleans), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 99.

stehen, daß dieses ein unmittelbarer Zucker- und Glykogenbildner ist[1]). Wir werden uns über diese Tatsache auch sicherlich nicht weiter wundern, wenn wir uns daran erinnern, daß EMIL FISCHER durch Kondensation der Glyzerosen, welche durch einfache Bromoxydation aus dem Glyzerin hervorgehen, direkt Zucker (i-Fruktose) erhalten hat:

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH \end{array} = \begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH. \end{array}$$

Der Umstand jedoch, daß das Glyzerin nur einen geringen Anteil (etwa ein Zehntel) des Fettmoleküles ausmacht, läßt uns sofort erkennen, daß nicht hier, sondern bei der Frage der Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren der Schwerpunkt des ganzen Problemes liegt. Versuchen wir nunmehr, uns klarzumachen, wie die Beweisgründe beschaffen sind, welche für die Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren ins Feld geführt worden sind.

Respiratorischer Quotient beim Diabetes.

Man hat die Zuckerbildung aus Fett aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten bei Diabetikern erschließen wollen. Der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O_2}$, d. i. die Relation ausgeschiedener Kohlensäure zu dem während des gleichen Zeitraumes verbrauchten Sauerstoffs ist, wenn ausschließlich Kohlehydrate zur Verbrennung gelangen, $\frac{CO_2}{O_2} = 1$, da die Zuckerarten H und O in demselben Verhältnisse enthalten, wie das Wasser, also kein Sauerstoff verbraucht werden muß, um Wasserstoff zu Wasser zu oxydieren. Da dies nun bei Verbrennung der (sehr sauerstoffarmen) Fette in großem Ausmaße geschieht, sinkt der respiratorische Quotient auf 0,7 herab, wenn im wesentlichen Fett verbrannt wird; jener Anteil des aufgenommenen Sauerstoffes, der dazu verwandt wird, um H zu Wasser zu oxydieren, kommt eben nicht als CO_2 zum Vorscheine. Bei Eiweißverbrennung stellt sich der Quotient etwa auf einen Wert von 0,8 ein. Was wäre nun aber zu erwarten, wenn im diabetischen Organismus eine Umwandlung hoher Fettsäuren in Zucker erfolgt und dieser als solcher ausgeschieden wird? Da dabei zahlreiche CH_2-Komplexe in CH.OH umgeformt werden müssen, wird viel Sauerstoff verbraucht werden und da der neugebildete Zucker nicht verbrannt, sondern ausgeschieden wird, entspricht dieser Sauerstoffaufnahme keinerlei Kohlensäureabgabe. Es ist klar, daß dies in einem starken Absinken des respiratorischen Quotienten zum Ausdrucke kommen muß. MAGNUS-LEVY hat berechnet, daß der respiratorische Quotient unter diesen Umständen bis auf 0,6 oder darunter absinken müßte; er fand aber auch beim schweren Diabetiker wesentlich höhere Werte, während PFLÜGER auf Grund derselben Beobachtungen, jedoch anderer Rechnungsannahmen, für den

[1]) VAN DEEN. LUCHSINGER, WEISS. SALOMON, KÜLZ. FRERICHS, CREMER, LÜTHJE; **Literatur über Zuckerbildung aus Glyzerin:** M CREMER, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 888—890. — J. WOHLGEMUTH, ebenda 1910, Bd. 31, S. 167.

schweren Diabetiker tatsächlich einen Quotienten von ungefähr 0,6 herauskalkuliert hat und damit das Fett als Quelle des Zuckers sichergestellt zu haben glaubte[1]). Leider wird man zugeben müssen, daß die Elemente, welche derartigen Berechnungen zugrunde gelegt werden, eben noch nicht mit so großer Sicherheit festgestellt sind, um die Präzision eines physikalischen Experimentes für dergleichen in Anspruch nehmen zu dürfen.

Zucker-stickstoff-quotient.

Weitere Beweisgründe für die Zuckerbildung aus Fett sind aus Beobachtungen über den Zuckerstickstoffquotienten D/N hergeleitet worden. In manchen Fällen von schwerem Diabetes beim Menschen und Tiere hat man eine (im Vergleiche zur Stickstoffausscheidung) so große Zuckermenge im Harne gefunden, daß der Eiweißzerfall nicht ausreichend schien, um die Zuckerbildung zu erklären und man sich genötigt glaubte, zu der Annahme einer Zuckerbildung aus Fett seine Zuflucht zu nehmen[2]). Die Möglichkeit, daß diese Erklärungsweise zutrifft, kann nicht wohl geleugnet werden. Als vollgültiger Beweis können diese Beobachtungen aber schwerlich anerkannt werden[3]), schon darum nicht, weil derartigen Schlußfolgerungen die stillschweigende Voraussetzung zugrunde liegt, daß die jeweilig beobachtete Stickstoffausscheidung unter allen Umständen ein richtiges Maß für den Eiweißzerfall im Organismus abgibt. Nun hat aber O. Löwi[4]) auf den wichtigen Umstand aufmerksam gemacht, daß diese Voraussetzung durchaus nicht immer zutrifft: es kann zu Zeiten eine Stickstoffretention im Organismus stattfinden derart, daß der Eiweißzerfall in Wirklichkeit ein größerer ist, als die gleichzeitige Stickstoffausscheidung glauben macht.

Einfluß der Zufuhr hoher Fettsäuren auf die Zuckerausscheidung.

Man könnte nun etwa meinen, das einfachste und direkteste Mittel, um die Frage der Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren zu erledigen, wäre die Feststellung, ob die reichliche Zufuhr dieser letzteren beim diabetischen Individuum die Zuckerausscheidung vermehrt. Bei der großen Mehrzahl einschlägiger Beobachtungen ist nun nicht nur eine solche Vermehrung tatsächlich vermißt worden, sondern man hat auch vielfach eine Herabdrückung der Zuckerausscheidung nach Fettsäuregaben bemerkt und etwa in dem Sinne gedeutet, daß diese letzteren durch ihre Verbrennung das Eiweiß vor Zerfall schützen und so die Zuckerbildung aus Eiweiß herabsetzen[5]). Man würde aber wiederum fehlgehen, wenn man derartige negative Befunde als einen vollwertigen Beweis gegen die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren ansehen wollte. Ich möchte hier die Deutung anführen, die A. Magnus-Levy[6]) diesen Dingen gibt: »Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei wechselnder Eiweißzufuhr, wo tatsächlich jede Eiweißzulage eine entsprechende Zunahme des Eiweißumsatzes herbeiführt, steigert die größte Fettzulage den Fettumsatz

---

[1]) A. Magnus-Levy, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin, 1. März 1904; Zentralbl. f. Physiol. 1904, Bd. 18, S. 373; Zeitschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 56, S. 83; vgl. dort die **Literatur.** — E. Pflüger. Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 473.

[2]) Beobachtungen von Rumpf, Lüthje, Hartogh und Schumm, Rosenquist, Mohr, Hesse, Junkersdorf (Pflügers Arch. 1910, Bd. 137, S. 269) sowie der v. Noordenschen Schule.

[3]) Vgl. die Kritik derselben von F. v. Müller, Landergren und Magnus-Levy. **Literatur:** A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. 2. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 178 und Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S 345.

[4]) O. Löwi (Labor. von H. H. Meyer, Marburg), Arch. f. exper. Pathol. 1902, Bd. 47, S. 68.

[5]) L. Mohr (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 2, S. 463, 481. — E. Pflüger, Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 115. — S. Bondi und E Rudinger, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Bd. 19, S. 1029. — F. Maignon, Journ. de Physiol. 1908, Bd. 10, S. 866; vgl. dort die ältere Literatur.

[6]) A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 343—344.

nur wenig. Das Fett verdrängt eben nicht andere Nahrungsstoffe aus dem Stoffwechsel. Es ersetzt beim hungernden Tier nur das vorher verbrannte Körperfett, verbrennt an seiner Stelle. Ein Überschuß wird fast im ganzen Betrag angesetzt, ohne den Stoffwechsel wesentlich zu erhöhen .... Wir können die hier geschilderte Darlegung auch dahin umschreiben, daß das Fett, als passivster aller Nährstoffe, immer erst nach allen anderen, dem Eiweiß, den Kohlehydraten und dem Alkohol, sich an der Verbrennung beteiligt und nur insoweit, als das Bedürfnis durch jene anderen Stoffe nicht gedeckt ist. Man kann unter sonst gleichen Verhältnissen wohl durch Zulage der anderen drei Nährstoffe deren Beteiligung am Stoffwechsel erzwingen; beim Fett ist das aber unmöglich«.

Es sei übrigens erwähnt, daß gelegentlich (so bei einem auf der Klinik v. NOORDEN[1]) beobachteten Falle von schwerstem Diabetes) nach Zufuhr großer Fettmengen eine enorme Zuckerausscheidung bemerkt worden ist, wobei der Zuckerstickstoffquotient D/N bis zu der exorbitanten Höhe von 10 emporschnellen konnte. Bei einer Untersuchung aus EMBDENS Laboratorium[2]) hat es sich herausgestellt, daß ein durch wiederholte Suprarenininjektionen kohlehydratfrei gemachter Hund, der auf weitere Injektion nicht mehr mit Glukosurie reagierte, wiederum reichlich Zucker ausgeschieden hat, nachdem er mit Öl gefüttert worden war. Zur Erklärung der Erscheinung reichte aber der Glyzeringehalt des Öles vollkommen aus. Das Gleiche gilt für die meisten Beobachtungen ähnlicher Art. Auch ich ließ kürzlich einschlägige Versuche anstellen[3]), und zwar bezogen sich dieselben auf die Zuckerausscheidung hungernder Phloridzinhunde und Adrenalinkaninchen sowie auf den Glykogengehalt der Rattenleber: Nach Zufuhr großer Fettmengen in Form von Olivenöl oder Speck ergab sich kein Anhaltspunkt für eine direkte Umformung hoher Fettsäuren in Zucker. Einige anscheinend positive Resultate konnten ungezwungen aus einer Zuckerbildung auf Kosten der in den Fetten enthaltenen Glyzerinmenge gedeutet werden.

Geelmuydens Anschauungen.

Objektiverweise muß aber festgestellt werden, daß sich letzterer Zeit die Stimmen mehren, welche zugunsten einer Zuckerbildung aus Fett im intermediären Stoffwechsel laut werden.

Da sind vor allem zahlreiche Publikationen von GEELMUYDEN in Christania[4]). Insbesondere auf Grund des Verhaltens des respiratorischen Quotienten und des D/N bei den verschiedenen Diabetesformen, sowie bei winterschlafenden Tieren hat sich der Autor seine Ansichten gebildet.

Er ist darin vor allem durch den eigentümlichen Antagonismus bestärkt worden, der zwischen der Glykogenbildung in der Leber einerseits, dem Syndrome Fettleber, Lipämie, Ketonurie andererseits besteht. Er ist der festen Überzeugung, daß der Diabetes nicht sowohl auf einer verminderten Verbrennung, sondern auf einer vermehrten Bildung von Zucker aus Fett und Eiweiß beruhe (die »spezifisch-dynamische Wirkung« soll eine Folge dieser Umwandlung sein). »Es gibt mehrere Reihen von Versuchen,« sagt GEELMUYDEN, »welche sowohl mit phlorizindiabetischen und pankreasdiabetischen Tieren, als mit diabetischen Menschen ausgeführt wurden und welche mit Bestimmtheit zu zeigen scheinen, daß das Verschwinden der Ketonkörper im Organismus in der Weise

---

[1]) S. BERNSTEIN, C. BOLAFFIO, v. WESTENRIJK (Klinik v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66, H. 5/6; vgl. auch W. FALTA und A. GIGON, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 65, S 326.

[2]) R. ROUBITSCHEK (Labor. v. Embden), Pflügers Arch. 1913, Bd. 155, S. 68; vgl. dort die **Literatur.**

[3]) T. TAKAO. Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 172, S. 272.

[4]) H. CHR. GEELMUYDEN, Ergebn. d. Physiol. 1922, Bd. 21, S. 278; 1923, Bd. 22, S. 51; 1925, Bd. 24, S. 1.

vor sich geht, daß sie in Zucker umgesetzt werden. Die Ketonkörper stellen in der Tat aller Wahrscheinlichkeit nach Übergangsglieder bei der Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett dar... ...Aus allen den Stoffwechsel beim Diabetes mellitus betreffenden Tatsachen scheint mir mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß die diabetische Stoffwechselanomalie nicht als eine mangelhafte Verbrennung von Kohlehydrat aufzufassen ist, sondern als eine beschleunigte Produktion von Zucker auf Kosten von Eiweiß und Fett. Beim Diabetes mellitus des Menschen geschieht die Zuckerbildung ganz sicher hauptsächlich auf Kosten von Fett.« [1]).

Im gleichen Sinne hat sich auch KARL SPIRO [2]) ausgesprochen: »Von diesem Standpunkte aus könnte man die Insulinwirkung in folgender Weise deuten: Wie nach bekannten Versuchen [3]) das Adrenalin eine Bildung von Zucker aus Fett hervorzurufen oder zu begünstigen vermag, so scheint das Insulin im entgegengesetzten Sinne zu regulieren und eine solche Zuckerbildung zu hemmen. Namentlich scheint mir für diese Deutung zu sprechen, dass es für die Insulinwirkung nicht nur charakteristisch ist, sondern auch ihren therapeutischen Hauptwert ausmacht, daß die Bildung der Ketonkörper gehemmt ist. Deren Entstehung aus Fettsäuren ist jetzt unzweifelhaft bewiesen und auch chemisch durchsichtig und da das Insulin die Ketonurie hemmt, scheint also auch eine Wirkung des Insulins auf die Fettverarbeitung erwiesen. Da damit gleichzeitig eine Zuckerverarmung einhergeht, fügt sich alles gut zu der Anschauung zusammen, daß der im Diabetes gesteigerte Prozeß

Fett $\rightleftarrows$ Azetonkörper $\rightarrow$ Zucker

normalerweise durch das Pankreashormon gehemmt wird. Fehlt diese Hemmung dann haben wir eine gesteigerte Zuckerbildung.«

Neue Arbeiten WERTHEIMERS [4]) aus dem Laboratorium ABDERHALDENS wiesen darauf hin, daß wir es beim Phlorhidzindiabetes mit Fettwanderung, Fettanhäufung in der Leber und Azetonkörperbildung zu tun haben. Insulin hemmt die Fettmobilisierung durch Phloridzin; es führt zu einer Vermehrung des Glykogens in der Leber. Hunde mit Phloridzinfettleber, die fast glykogenfrei sind, reagieren auf Adrenalin mit stärkerer Hyperglykämie als normale Tiere. Es wird dies im Sinne einer Zuckerbildung aus Fett gedeutet.

Weiterhin hat ASHER [5]) gefunden, daß bei Ratten, die durch die Kombination von Schilddrüsenfütterung, Fleischfütterung und Phlorhidzin glukosurisch gemacht worden waren, durch Fettzufuhr die Zuckerausscheidung, die Relation D/N sowie der respiratorische Stoffwechsel in die Höhe getrieben wird. Es wird dies als Zuckerbildung aus Fett gedeutet. Es scheint mir aber nicht klargestellt zu sein, ob nicht vielleicht die Glyzerinkomponente des Fettes zur Erklärung derartiger Erscheinungen ausreicht.

Schließlich hat JUNKERSDORF [6]) Phloridzintiere in der Nachperiode

[1]) H. CHR. GEELMUYDEN, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1679.
[2]) K. SPIRO, Karlsbader ärztliche Vorträge, 1924, Bd 5, S. 201.
[3]) VON F. BLUM, H. EPPINGER W FALTA, L. POLLAK.
[4]) E WERTHEIMER, (Halle), Physiol. Kongr. Stockholm, Skand. Arch. 1926. — Pflügers Arch. 1926, Bd. 213, S. 262, 280, 287, 298.
[5]) ASHER und Mitarbeiter, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164, S. 76 und 1926, Bd. 176, S. 291.
[6]) P. JUNKERSDORF (Bonn), Pflügers Arch. 1926, Bd. 207, S. 133.

nach Aussetzen des Giftes beobachtet. Bei fetten Tieren setzt die Azetonurie sogleich ein und hält, ebenso wie die Glukosurie, längere Zeit hindurch an. Bei mageren Tieren tritt die Azetonurie später auf und überdauert die nur kurzdauernde Glukosurie. Der Autor deutet seine Beobachtungen im Sinne GEELMUYDENS: Möglichkeit einer Umformung von Fett in Zucker.

Gegenargumente gegen die Zuckerbildung aus Fett.

Die Lehre von der Zuckerbildung aus Fett hat also zweifellos vieles für sich. Dennoch wehren sich viele Stoffwechselphysiologen und -pathologen gegen dieselbe. So beruft sich GRAHAM LUSK[1]) darauf, daß Adrenalin keine Entstehung von Zucker aus Fett hervorruft und daß der Fettgehalt der Muskeln bei der Arbeit dauernd unverändert bleibt; vor allem kommt er aber auf Grund seiner eigenen respirationskalorimetrischen Untersuchungen zum Schlusse, daß eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat bisher nicht erwiesen sei. FALTA[2]) schließt bei Berechnung des Zuckerwertes einer Nahrung das Fett als Zuckerbildner vollkommen aus. PARNAS und WAGNER[3]) vermochten bei einem an mehrfachen sonderbaren Anomalien des Stoffwechsels laborierenden Kinde durch Darreichung von Fettemulsionen den extrem niedrigen Blutzucker nicht in die Höhe zu treiben, obwohl Fett reichlich abgebaut wurde, was aus der Ausscheidung größerer Azetonkörpermengen hervorging; sie erblicken darinn ein wichtiges Argument zugunsten der Auffassung, daß die Fettsäurekomponente des Fettes im tierischen Stoffwechsel nicht in Kohlehydrate überzugehen vermag.

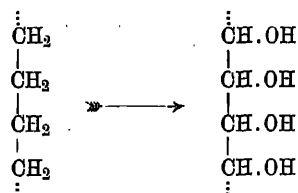
PETRÉN[4]) hat schweren Diabetikern zu kurativen Zwecken zum Frühstücke große Mahlzeiten von reiner Butter verabreicht und trotzdem die Blutzuckerkurve kaum ansteigen gesehen; — im Gegenteil: einige Stunden nach dem Frühstücke ging der Blutzucker auf besonders niedrige Werte herab. Überhaupt gelingt es in der Regel nicht, durch Fettzulagen beim diabetischen Menschen oder Tiere vermehrte Zuckerausscheidung zu erzwingen. Doch beweist das alles eben nicht viel. Denn wir wissen, daß zwar niedere Fettsäuren prompt verbrannt werden, während Fett, das als Zulage zu ausreichender Nahrung dargereicht wird, höchstens in Bruchteilen verbrennt, während die Hauptmenge eben in Fettdepots vorübergehend abgelagert wird[5]).

Es liegt also die Frage der Zuckerbildung aus Fett gegenwärtig ungefähr so, daß eine solche weder mit Sicherheit bewiesen, noch aber widerlegt oder auch nur unwahrscheinlich geworden ist. Man betont sehr mit Recht, daß der Körper, wie aus allen Versuchen beim spontanen und experimentellen Diabetes hervorgeht, ein unabweisbares Bedürfnis nach Kohlehydraten besitzt, das er unter allen Umständen zu decken versucht. Dabei kommen in erster Linie die Kohlehydratbestände des Organismus in Frage; in zweiter Linie kommt die Zuckerbildung aus Eiweiß und erst in dritter Linie auch eventuell eine solche aus Fett in Betracht. Stellt man sich aber überhaupt auf den Standpunkt (— und ein solcher hat ja zweifellos manches für sich —), daß der Organismus seine energetischen Leistungen (gewissermaßen seine Barzahlungen) nur in der Währung der Kohlehydrate leisten kann, so ist damit die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett auch stillschweigend ausgesprochen; denn daß bei der Arbeitsleistung des hungernden Organismus seine Fettbestände liquidiert werden, daß ein lange Zeit fiebernder Mensch ebensowohl wie ein winterschlafendes Murmeltier seine Energieleistungen sicherlich zum großen Teile auf Kosten

[1]) G. LUSK, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 156, S. 334.
[2]) W. FALTA, ebenda 1925, Bd. 159, S. 286.
[3]) J. K. PARNAS und R. WAGNER, ebenda 1922, Bd. 127, S. 55. — R. PRIESEL und R. WAGNER, Ergebn. d. inneren Med. 1926, Bd. 30, S. 583.
[4]) K. PETRÉN, Ergebn. d. inneren Med. 1925, Bd. 28, S. 92.
[5]) MAGNUS-LEVY l. c. S. 362—363.

seines Körperfettes bestreitet, kann nicht wohl bezweifelt werden. Falls also in derartigen Fällen wirklich nur der Zucker bei seiner Verbrennung die unmittelbare Quelle mechanischer und thermischer Energie bilden sollte, so müßte dieser Zucker sicherlich zum großen Teile aus dem Fette stammen. Das Problem der Zuckerbildung aus Fett fällt also gewissermaßen mit demjenigen der Energiequellen des Organismus zusammen.

Winterschläfer.

Von der Natur veranstaltete Hungerversuche höchst merkwürdiger Art sind nun Beobachtungen an Winterschläfern. Bei diesen erscheint der Umsatz, während die Temperatur bis auf 16—12° absinkt, außerordentlich herabgesetzt, so beim Igel auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ der Norm, bei der Haselmaus angeblich gar bis auf $^1/_{100}$. Auch über Murmeltiere und Fledermäuse liegen Studien vor. Die Beobachtung des respiratorischen Quotienten bei solchen Tieren ergibt nun ganz paradoxe Befunde: man findet zuweilen so außerordentlich niedrige Werte (unter 0,5 bis zu 0,23 herab) wie sie sonst nie und nirgendwo zur Beobachtung gelangen. Nur ein kleiner Bruchteil des aufgenommenen Sauerstoffs kommt hier als Kohlensäure zum Vorschein, was man wohl so deuten muß, daß das Fett (und dieses ist ja vor allem das Reservematerial des Winterschläfers) nicht vollkommen verbrannt wird; vielmehr kommt es zur Bildung intermediärer sauerstoffreicher Produkte, die zunächst im Körper verbleiben. Vielleicht handelt es sich dabei um die vielumstrittene Bildung von Kohlehydrat aus Fett. Dieses Haftenbleiben des Sauerstoffes erklärt auch die höchst seltsame Erscheinung, daß die hungernden, winterschlafenden Tiere zeitweise an Gewicht zunehmen können. Es wäre dabei an die Umwandlung normaler Fettsäureketten in hydoxyltragende Zuckerketten zu denken

$$\begin{array}{ccc} \vdots & & \vdots \\ CH_2 & & CH.OH \\ | & & | \\ CH_2 & & CH.OH \\ | & \longrightarrow & | \\ CH_2 & & CH.OH \\ | & & | \\ CH_2 & & CH.OH \\ \vdots & & \vdots \end{array}$$

Beim erwachenden Tiere steigt der respiratorische Quotient rapid auf etwa 1,0 an, was der Verbrennung von Kohlehydraten entspricht[1]).

Keimung ölreicher Samen.

Daß in der Pflanze bei der Keimung ölreicher Samen (wo die in den Kotyledonen und im Endosperm enthaltenen Reservestoffe das Material für das Wachstum der Keimpflanze liefern) eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat in größtem Maße stattfindet, unterliegt keinem Zweifel. Bildet doch das aus den Reservestoffbehältern verschwindende Fett im wesentlichen das Material, aus dem sich die Zellwände der jungen Pflanzen aufbauen. Es geht aber eben nicht ohne weiteres an, Befunde aus der Pflanzenphysiologie auf den tierischen Stoffwechsel zu übertragen[2]).

---

[1]) **Literatur über den Umsatz im Winterschlafe:** O. POLIMANTI, Bull. accad. med. Roma 1904, Vol. 30, p. 227. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 177—178. — F. REACH (Labor. Durig, Wien), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 391. — E. WEINLAND und M. RIEHL (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 37.

[2]) **Literatur über Verhalten des Fettes bei der Keimung ölhaltiger Samen:** O. v. FÜRTH, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 430.

Beziehungen zwischen Kohlehydrat- und Phosphorsäurestoffwechsel.

Hexosediphosphorsäure und ihr Verhalten im Organismus. Phosphatasen.

Wie ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit ausführlich auseinandergesetzt habe (Vorl. 18, S. 231—243), hat seinerzeit die Entdeckung, daß die Phosphorsäure unmittelbaren Anteil an der Hefegärung nimmt, insofern sich die Säure mit Zucker zu Hexosediphosphorsäure paart, die Aufmerksamkeit auf die biologische Wichtigkeit dieses Paarungsvorganges und zu der Entdeckung des »Laktazidogens«, der Muttersubstanz der Milchsäure im Muskel, geführt, welches ebenfalls als eine esterartige Substanz ähnlicher Art erkannt worden ist. Wir haben weiterhin (Vorl. 24, S. 327—328) gehört, welche bedeutungsvolle Rolle der Hexosediphosphorsäure bei den Verkalkungsvorgängen im Organismus zugeschrieben wird.

Phosphatasen, d. h. Enzyme, die befähigt sind, Hexosediphosphorsäure unter Abspaltung anorganischer Phosphorsäure zu zerlegen, sind in zahlreichen Organbreiversuchen mit wechselndem Erfolge gesucht worden[1]. So ist ein derartiges Ferment zwar in quergestreiften, nicht aber in glatten Muskeln, gefunden und in Speicheldrüsen vermißt worden[2]. — Dagegen enthält die Niere reichlich eine Phosphatase[3].

Die Leber enthält anscheinend Hexosedi- und Monophosphorsäure, aus welcher auf autolytischem Wege schließlich anorganische Phosphorsäure abspalten werden kann; (daneben soll die Leber auch noch einen anderen, nicht gärenden und nicht reduzierenden Phosphorsäureester enthalten). Wird Leberbrei mit 2%iger Natriumkarbonatlösung über 40° erwärmt, so wird leicht Phosphorsäure abgespalten. Zugleich tritt Milchsäure auf (teils mehr, teils weniger, als dem Äquivalent entspricht, wenn man 1 Hexose = 2 Milchsäure rechnet). Aus zugesetzter Hexosediphosphorsäure wird zwar Phosphorsäure aber keine Milchsäure abgespalten[4].

Die Spaltung der Hexosediphosphorsäure im lebenden Organismus ist von EULER wahrscheinlich gemacht, sodann von mir gemeinsam mit MARIAN[5] sicher nachgewiesen worden. Dabei trat nur ein Teil der darin enthaltenen Phosphorsäure in Form anorganischer Harnphosphate zutage; ein erheblicher Teil wurde aber im Organismus zurückgehalten, wobei es immerhin naheliegt, an eine Verwertung zu denken. — Größere Gaben von Salzen der Hexosediphosphorsäure wirken toxisch unter Erscheinungen der Phosphorsäurevergiftung[6].

---

[1] EULER und Mitarbeiter, HARDING, PLIMMER, EMBDEN, BRUGSCH, FORRAI, ROBISON u. a. Ausführl. **Literatur über Phosphatasen** bei O. FÜRTH und J. MARIAN, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 126—129.

[2] E. SCHMITZ und F. CHROMETZKA, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 144, S. 192.

[3] H. D. KEY, Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p 791. — Diese Phosphatase spaltet nicht nur Hexosediphosphorsäure, sondern auch Glyzerinphosphorsäure, Hefenukleinsäure, sowie organische Phosphorverbindungen des Blutplasmas.

[4] O. RIESSER (Greifswald), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 161, S. 141. — P. RONA und MISLOWITZER, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 183, S. 122. — Vgl. auch: C. NEUBERG und M. BEHRENS, ebenda 1926, Bd. 170, S. 254: Enzymatische Abspaltung von Rohrzucker aus Salzen der Saccharose-Phosphorsäure. — Betreffend Unterschiede in der Spaltung natürlicher Hexosemonophosphorsäuren (nach NEUBERG und ROBISON) und analoger synthetischer Verbindungen: vgl. O. MEYERHOF und K. LOHMANN, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 113.

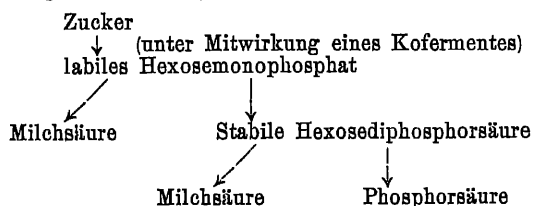
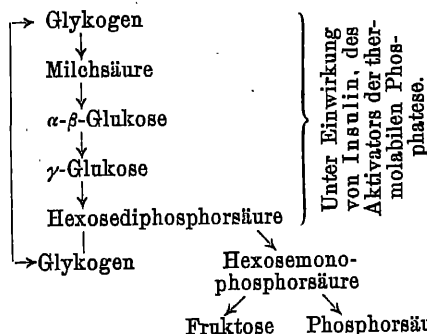
[5] l. c.

[6] N. ABELLES (Abt. f. physiol. Chemie, Wien), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163, S. 226.

Rolle der Hexosediphosphorsäure beim Zuckerabbau.

Untersuchungen der letzten Jahre weisen der Hexosediphosphorsäure eine zentrale Stellung in der Physiologie und Pathologie des Kohlehydratab- und -aufbaues zu. Wir wissen heute, daß sicherlich einer der Hauptwege des Kohlehydratabbaues über Verbindungen dieser Art geht. So hat LAQUER[1]), wie wir bereits gehört haben (Vorl. 18, S. 237), die zwischen Traubenzucker, Glykogen, Hexosediphosphorsäure und Milchsäure bestehenden Beziehungen im Muskel in dem Schema

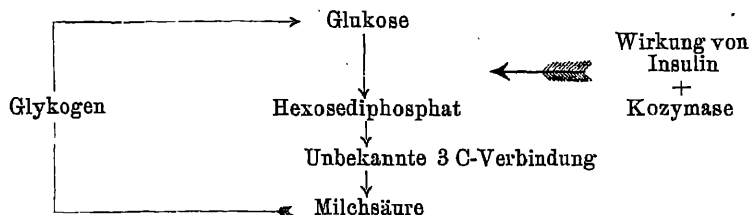
wiedergegeben.

O. MEYERHOF schiebt in seinem neuen hypothetischen Schema für den Zuckerabbau im Muskel zwischen Zucker und die stabile Hexosediphosphorsäure noch eine labile Hexosephosphorsäure ein, welche sich in die erstere unter Abgabe der Hälfte ihres Zuckers (der zu Milchsäure umgeformt wird) umwandelt:

BRUGSCH stellt für den Kohlehydratumsatz eines Diabetikers folgende anschauliche Hypothese auf:

Es handelt sich um einen Kohlehydratzirkel der Leber und der Muskeln, wobei dem Insulin eine Kombinationswirkung, nämlich »Phosphatese« (also ein Ferment, das die Synthese von Phosphorsäure mit Zucker veranlaßt), + Koferment zugeschrieben wird[2]). Dagegen will BRUGSCH

[1]) F. LAQUER, Zeitschr. f physiol. Chem. 1922, Bd. 122, S. 26.

[2]) TH BRUGSCH und H. HORSTERS, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 113; 1924, Bd. 147, S. 117, und frühere Arbeiten. — Med. Klinik 1926, S. 81.

im Gegensatze zu EMBDEN die Hexosediphosphorsäure weder im Muskel noch in der Leber als wesentliche Quelle der Milchsäure gelten lassen.

Ein neues Schema ist kürzlich von VIRTANEN und KARSTRÖM[1]) auf Grund von Insulinversuchen an Schafen aufgestellt worden:

Ein Blick auf diese vier Schemen belehrt uns darüber, welche gewaltige Widersprüche untereinander sie in sich bergen und wie himmelweit wir von klarer Erkenntnis noch entfernt sind. Aber lassen wir einstweilen die Hypothesen auf sich beruhen! Wir werden ohnehin in einer späteren Vorlesung (60) auf das Problem der Zuckerzerstörung im Organismus noch im Zusammenhange zurückkommen. Halten wir uns vorderhand lieber an das Tatsächliche!

Verwertung der Hexosediphosphorsäure im Organismus.

Da wäre denn zunächst die Frage: Ist der Organismus imstande, den an Phosphorsäure geketteten Zucker ohne weiteres zu verwerten? Diese Frage muß unbedingt bejaht werden. Der Diabetiker vermag, wie Respirationsversuche lehren, derartigen Zucker anscheinend sogar leichter zu verwerten, als Glukose. Bei Zuckerkranken sowohl als beim Gesunden kann dabei der Respirationsquotient erhöht werden (wie dies für die Kohlehydratverbrennung charakteristisch ist) während gleichzeitig die Wärmeproduktion um 4—12 % erhöht gefunden wurde[2]). Daß der Organismus imstande ist, Hexosediphosphorsäure in ihre Komponenten zu spalten ist schon früher erwähnt worden.

Es ist nun in diesem Zusammenhange interessant und wichtig, daß, wie WARBURG[3]) gezeigt hat, Fruktose in neutralem Phosphat gelöst, beim Schütteln mit Luft autoxydabel ist. Bei der Oxydation bildet sich Kohlensäure, und zwar etwa $^1/_3$ Mol pro Mol absorbierten Sauerstoffes. Glukose wird unter gleichen Bedingungen nicht angegriffen, Fruktose anscheinend nur in Phosphatlösungen, nicht aber in Lösungen anderer Salze (mit Ausnahme der Arseniate[4])). Es handelt sich also um eine spezifische Reaktion zwischen Fruktose, Phosphat und molekularem Sauerstoff.

Einfluß von Phosphaten auf den Zuckerumsatz.

Fragen wir nun weiter: Sind wir imstande, durch Beibringung von Phosphaten den Zuckerstoffwechsel künstlich zu beeinflussen?

Auch diese Frage muß bejaht worden. HERBERT ELIAS[5]) und seine Mitarbeiter haben beobachtet, daß der Blutzucker diabetischer Menschen

---

[1]) VIRTANEN und KARSTRÖM (Finnland), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 161, S. 218.

[2]) MC CANN and HANNON (Baltimore), John Hopkins Hosp. Bull. 1923, Vol. 34, p. 73.

[3]) O. WARBURG und M. YABUSOË, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 380.

[4]) O. MEYERHOF und K. MATSUOKA, ebenda 1924, Bd. 150, S. 1: Es handelt sich um eine katalytische Reaktion, die von Zyankalium und Natriumpyrophosphat äußerst stark gehemmt, durch Kupfer, Mangan oder Eisen stark gesteigert wird.

[5]) H. ELIAS und Mitarb. (1. med. Klinik. Wien), I—IV, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 138, S. 284, 294, 299. — Derselbe mit J. GÜDEMANN und F. KORNFELD. Zeitschr. f. experim. Med. 1924, Bd. 42, S. 560. Eine Nachprüfung der Befunde von ELIAS (FRIEDLÄNDER und ROSENTHAL Breslau, Arch. f. exper. Path. 1925, Bd. 112, S. 65) hat ergeben, daß die Zufuhr primärer und sekundärer Phosphate den Blutzucker normaler Menschen nicht verändert, wohl aber bei Diabetikern den Blut- und Harnzucker herabdrückt.

unter Umständen durch Phosphatinjektionen heruntergedrückt werden konnte, ebenso im Tierexpermente die Adrenalinhyperglykämie und die Hyperglykämie und Glukosurie pankreasloser Hunde. Derartige Effekte können weder durch weitgehende Zuckerzerstörung noch durch gesteigerte intravitale Verbrennungen erklärt werden. Vielleicht wird der verschwundene Zucker in Laktazidogen umgewandelt.

ABELIN[1]) in Bern findet, daß, wenn man Rohrzucker gleichzeitig mit Natriumphosphat verfüttert, die Zunahme des respiratorischen Quotienten und der Kohlensäureproduktion geringer ist, als man erwarten sollte. Eine naheliegende Erklärung dafür wäre, daß das Kohlehydrat, statt zu verbrennen, in der Leber als Glykogen gespeichert werde. Das stimmt aber auch nicht! Denn es bildet sich angeblich weniger Glykogen, als wenn die gleiche Rohrzuckermenge ohne Phosphat verabreicht wird.

Wenn also Zucker, dem man unter der Einwirkung von Phosphaten gewissermaßen aus den Augen verliert, weder durch Glykolyse weitgehend zerstört, noch verbrannt, noch aber als Glykogen gestappelt wird, so muß etwas anderes mit ihm geschehen. Vielleicht bieten neue Versuche meines Wiener Fachkollegen BARRENSCHEEN[2]) einen Hinweis auf die sich hier erschließenden Möglichkeiten: Es hat sich ergeben, daß normales menschliches Blut etwa im Mittel 0,0039% anorganischen Phosphor und 0,0283% »gesamtsäurelöslichen« Phosphor enthält. (Damit ist jener Phosphor gemeint, der zutage tritt, wenn man nach Beseitigung der anorganischen Phosphate durch Fällung mit Strychninmolybdänsäure das Filtrat der Säureveraschung zuführt.) Beim normalen Menschen sieht man nun nach peroraler Zuckerzufuhr den anorganischen Phosphor nach einem viertelstündigen Anstiege stark abfallen; der gesamtsäurelösliche Phosphor aber, der fast zur Gänze den Erythrozyten angehört, weist einen langandauernden Anstieg auf. Vollzieht sich etwa in den Erythrozyten die Synthese von Zucker und Phosphaten zu einer neuer Verbindung? — Im Gegensatze zum Normalen zeigt die Kurve des anorganischen Phosphors beim Diabetiker bei Zuckerzufuhr nur einen minimalen Abfall. — Auf Glukosezufuhr reagiert der letztere mit einer vermehrten Phosphorsäureausscheidung im Harn[3]). — Das sind nun freilich dunkle und vieldeutige Dinge und es hat gar keinen Sinn, durch Retouche ein harmonisches Bild erzwingen zu wollen.

Insulin und Phosphorstoffwechsel.

Es ist selbstverständlich, daß, man es nicht versäumt hat, eifrig nach einer Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Insulin zu fahnden. Nach übereinstimmenden Angaben mehrerer Autoren[4]) kann nicht wohl bezweifelt werden, daß das Insulin etwa gleichzeitig mit der Auslösung der charakteristischen Hypoglykämie (s. d. nächste Vorlesung) ein Absinken der anorganischen Blut- und Harnphosphate wenigstens unter Umständen bewirken kann; zum mindesten ist dies beim

[1]) J. ABELIN (Labor. Asher), Klin. Wochenschr. 1925, S. 1732. — Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 274; Hemmung der Glykogenbildung in der Rattenleber nach Glukose, nicht aber nach Lävulosezufuhr.

[2]) H. K. BARRENSCHEEN (Med. Chem. Inst., Wien), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 177, S. 27, 39, 50, 67, 76, 81.

[3]) Vgl. dagegen die abweichenden Befunde von J. MARKOWITZ (Toronto, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 76, p. 525) an Pankreashunden.

[4]) HARROP and BENEDICT, Proc Soc. exp. Biol. 1923. — STAUB, Klin. Wochenschr. 1923, S. 2141. — WIGGLEWORTH und Mitarb., Journ. of Physiol. 1923, Vol. 5. — SAVINO, C. R. Soc. de Biol. 1924, Vol. 91, p. 29. — BOLLIGER and HARTMANN (Detroit, Journ. of biol. Chem. 1925. Vol. 64, p. 91. — BLATHERWICK, BELLAND, HILL, ebenda 1924, Vol. 61, p. 241. — KUROKAWA (Sendai), Tohoku Journ. of exper. Med. 1925, Vol. 5. — BARRENSCHEEN (l. c.) hat allerdings einen derartigen ausgesprochenen Effekt vermißt. Weitere **Literatur:** Siehe AUBERTIN, l'Insuline, Paris 1926, p. 266 bis 270.

pankreaslosen Tiere der Fall. Eine Reihe von Autoren nehmen direkt eine Neubildung von Hexosephosphorsäure im Blute unter Einwirkung von Insulin an.

Insbesondere sind BRUGSCH und HORSTERS (l. c. s. o. das Schema) geneigt, im Insulin eine »Kinase der Phospatese« zu erblicken. Nach der Auffassung von LAWACZEK[1]) geht beim pankreatogenen Diabetes der durch Insulin ausgelöste Blutzuckerabfall mit einer Steigerung des Hexosephosphorsäuregehaltes des Blutes einher. KAY und ROBISON[2]) nehmen die Synthese organischer Phosphorsäureester in den Blutkörperchen auf Kosten der anorganischen Phorphorsäure als eine gegebene Tatsache.

KUROKAWA (l. c.) wehrt sich aber energisch gegen eine derartige Auffassung; denn er hat ein Absinken der anorganischen Blutphosphate nicht nur bei der Insulinhypoglykämie beobachtet, sondern auch bei Hyperglykämie nach Zuckerdarreichung, Piqûre oder Adrenalin[3]), sowie nach Darreichung von Atropin und Pilokarpin ohne Veränderung des Blutzuckers) und er hält das Phänomen für eine zufällige, für die Insulinwirkung unwesentliche Nebenerscheinung.

Auch die Phosphorsäureausscheidung im Harne zeigt wenig durchsichtige Verhältnisse. Man hat beim menschlichen Diabetes, nach Adrenalin und Phloridzin sowie bei pankreasdiabetischen Hunden eine stark vermehrte Phosphorsäureausscheidung bemerkt. Letztere wurde durch Insulin auf normale Werte heruntergedrückt. Beim normalen Individuum wurde nach Insulin erst einige Stunden lang eine verminderte, später aber vermehrte Phosphatausscheidung bemerkt derart, daß innerhalb 24 Stunden die gesamte Phosphatausscheidung um 25—45% gesteigert war, während gleichzeitig die Stickstoffausscheidung nur um 20% zugenommen hatte. Es ist dies in dem Sinne gedeutet worden, daß das Insulin erst im Sinne einer Bildung von Hexosephosphorsäure wirken soll. Diese werde aber hinterher zersetzt und die dabei freiwerdende Phosphorsäure im Harne ausgeschieden[4]).

Weiteres über das Muskellaktazidogen.

Von dem »Laktazidogen« des Muskels und seiner großen physiologischen Bedeutung war schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 18, S. 231—239) ausführlich die Rede. Ich möchte es aber nicht unterlassen, noch einmal kurz auf diesen Gegenstand zurückzukommen, weil EMBDEN, seitdem ich Ihnen vor Jahresfrist über diesen Gegenstand berichtet habe, seine Anschauungen darüber in mehrfacher Hinsicht abgeändert hat. Das Laktazidogen das früher als Hexosediphosphorsäure angesprochen worden ist, scheint eher eine Hexosemonophosphorsäure[5]) zu sein. Zum mindesten ist die letztere in frischen Muskeln enthalten. Im Muskelpreßsafte allerdings tritt infolge fermentativer Synthese aus Kohlehydrat und Phosphorsäure insbesondere unter Einwirkung von Fluornatrium reichlich Hexosediphosphorsäure auf. Im Muskel findet sich aber auch noch eine andere Kombination von Kohlehydrat und Phosphorsäure: Die Adenylsäure[6]) (Phosphorsäure-d-Ribose-Adenin) in der sich eine Pentose zwischen Adenin und Phosphorsäure einschiebt. (Vgl. Vorl. 11,

---

[1]) H. LAWACZEK (Gießen), Klin. Wochenschr. 1925, S. 1858.

[2]) KAY and ROBISON, Biochem. Journ, 1924, Vol. 18, p. 1139.

[3]) Vgl. auch BOLLIGER and HARTMANN l. c.

[4]) SOKHEY and F. N. ALLAN, Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 1170. — F. N. ALLAN und Mitarb. (Toronto). Amer. Journ. of Physiol. Vol. 70, p. 333.

[5]) Diese Hexosemonophosphorsäure ist anscheinend etwas verschieden von derjenigen, welche NEUBERG durch partielle Hydrolyse von Gärungshexosediphosphorsäure erhalten hat.

[6]) Infolge Überganges von Adenin in Hypoxanthin wandelt sich die Adenylsäure leicht in die Inosinsäure Liebigs (Phosphorsäure-d-Ribose-Hypoxanthin) um (G. EMBDEN und MARGARETE ZIMMERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 167, S. 14. 137).

S. 139—140 und Vorl. 18, S. 219.) EMBDEN betrachtet sowohl die Hexosemonophosphorsäure als auch die Adenylsäure als »Tätigkeitsubstanzen« des Muskels, wobei allerdings die Milchsäure nicht die Rolle eine Verkürzungs- vielmehr diejenige einer Erschlaffungssubstanz spielen soll[1].

Dagegen faßt auch EMBDEN weiterhin die Kontraktur bei der chemischen Starre (s. Vorl. 19, S. 255) als Folgeerscheinung einer Milchsäureentwicklung im Muskel auf. Die letztere wird durch Zusatz von Ionen sehr stark beeinflußt. Assimilation und Dissimilation der Milchsäure unter Veresterung mit Phorphorsäure können nebeneinander gehen, so daß, gleichzeitig mit einem starken Absinken von Phosphorsäure, eine erhebliche Milchsäurebildung vor sich gehen kann. So heißt es im Hinblick auf die Rhodanstarre: »Durch diese Befunde erhält FÜRTHS Auslegung der Rhodanstarre als Säurestarre eine starke Stütze (gegenüber NEUSCHLOSS, der FÜRTHS Auslegung für unrichtig hält, weil dabei keine Phosphorsäureabspaltung eintritt)«[2].

---

[1]) EMBDEN (Klin. Wochenschr. 1927, S. 628) meint, daß ein beträchtlicher Teil ($^1/_3$—$^1/_2$) der während einer Reihe von Zuckungen gebildeten Säure erst nach Ablauf des Kontraktionsvorganges auftritt. (G. EMBDEN mit LEHNARTZ und HENTSCHEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 165, S. 255). Nach MEYERHOF ist die Hexosediphosphorsäure eine sehr starke Säure und viel stärker dissoziiert als freie Phosphorsäure derart, daß ihre Spaltung in Phosphorsäure und Hexose nicht etwa zu einer Steigerung, vielmehr zu einer Verminderung der H-Ionenkonzentration im Muskel führen muß. Diese werde überdies durch eine explosive Ammoniakbildung zu Beginn der Verkürzung herabgesetzt.

[2]) G. E. SELTER (Labor. v. Embden), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 166, S. 18.

LVII. Vorlesung.

Pankreasdiabetes und Insulin.

I.

Die vorangegangenen Vorlesungen haben Sie über die Fundamente der Lehre vom Kohlehydratstoffwechsel soweit orientiert, daß wir uns nunmehr an eines der interessantesten, aber auch allerschwierigsten Probleme der Stoffwechsellehre heranwagen können: an den Pankreasdiabetes.

Im Werdegange der Wissenschaften, gerade so wie im Leben des Menschen, gibt es Perioden, wo aller guter Wille und alles redliche Bemühen nicht ausreicht, um einen entscheidenden und ausgiebigen Fortschritt zu ermöglichen; schlimme Zeiten, wo Tüchtigkeit einen guten Teil der ihr innewohnenden Energie verwenden muß, um nicht in mutlose Untätigkeit zu versinken. Dann aber, mit einem Male, tritt ein neues Ereignis ein, welches die Sachlage ändert und Hindernisse beseitigt, welche sich der freien Entfaltung längst angehäufter latenter Energie entgegengestellt haben. Und nun beginnt eine Periode gesteigerter, fieberhafter Tätigkeit, welche alles das nachzuholen strebt, was in dumpfen Zeiten der Stagnation etwa versäumt worden ist.

Entdeckung des Pankreasdiabetes.

Ein derartiges befreiendes Ereignis im Entwicklungsgange der Stoffwechsellehre ist es nun gewesen, als im Jahre 1889 OSKAR MINKOWSKI und JOSEF v. MERING im Laboratorium Naunyns in Straßburg den Pankreasdiabetes[1]) entdeckt haben.

Gleichzeitig und unabhängig von den genannten Autoren hat auch N. DE DOMINICIS in Neapel das Phänomen des Pankreasdiabetes festgestellt, wie denn das sonderbare Gesetz der Duplizität der Fälle auch in der Physiologie in Erscheinung tritt, offenbar deshalb, weil eine Entdeckung meist eben erst gemacht werden kann, wenn die Zeit für sie reif geworden ist und sie gewissermaßen in der Luft liegt. Es ist unverkennbar, welch befruchtenden Einfluß allein schon die Möglichkeit, eine dem Diabetes mellitus des Menschen analoge Stoffwechselanomalie künstlich zu erzeugen, auf die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels geübt hat.

Technik der Pankreasexstirpation.

Die Exstirpation der ganzen Bauchspeicheldrüse ist erforderlich, um einen typischen Pankreasdiabetes auszulösen und es genügt die Erhaltung eines geringen Teiles der Drüse, um diese Stoffwechselstörung zu verhindern. Wird der Hauptanteil der Drüse exstirpiert und der Rest subkutan verlagert, so bleibt der Diabetes aus, um mit

---

[1]) **Ältere Literatur über Pankreasdiabetes:** O. MINKOWSKI, Ergebn. d. Pathol. 1896, Bd. 1, S. 69. — C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 38—43. — A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 375—399 und spätere Auflagen. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 384—394. — E. J. LESSER, ebenda, S. 159—228.

allen seinen Symptomen sogleich einzusetzen, wenn das verlagerte Drüsenstück nachträglich entfernt worden ist. Der Umstand nun, daß man in diesem Falle einen Diabetes schwerster Art durch einen geringfügigen Eingriff auszulösen vermag, der nur wenige Minuten dauert, bei welchem die Bauchhöhle gar nicht eröffnet wird und bei dem von einer Reizwirkung auf das peritoneale Nervensystem gar keine Rede sein kann, beseitigt alle Einwände gegen einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem Diabetes und dem Ausfalle der Pankreasfunktion. Ein derartiger zweizeitiger Vorgang erleichtert auch den an sich technisch nicht unschwierigen Eingriff der Pankreasexstirpation beim Hunde ganz wesentlich. Man geht dabei am besten derart vor, daß man zunächst nur den gastrosplenischen Anteil der Drüse exstirpiert und den unteren Schwanzanteil derselben mit seinem Gefäßnervenstiele unter die Haut transplantiert, um ihn erst einige Zeit später, nach erfolgter Einheilung, zu entfernen. Sehr wichtig für das Gelingen der Operation scheint die Art der Loslösung des Pankreaskopfes von der Wand des Duodenums zu sein. HÉDON empfiehlt dringend, dieselbe so vorzunehmen, daß man die Drüse von der Darmwand losreißt und diese letztere curettiert; man erspart so eine langwierige Blutstillung durch Ligaturen, erzielt eine vollkommenere Exstirpation und vermeidet, was die Hauptsache ist, eine Darmnekrose[1]).

Man erzielt so in ganz konstanter Weise einen schweren Diabetes, der nach der totalen Exstirpation einsetzt und bis zu dem (nach 2—4 Wochen erfolgenden) Tode des Versuchstieres andauert.

Folgeerscheinungen der Pankreasexstirpation.

Ein solcher Diabetes geht in typischer Weise mit den Symptomen einer Hyperglykämie, Abmagerung, Azidose, Glykogenverarmung und Verfettung der Leber, Polyphagie, Polydypsie und Polyurie einher. Die physiologische Analyse des Symptomenkomplexes wird im folgenden durchgeführt werden.

Nach partieller Pankreasexstirpation kann sich ein abgeschwächter Diabetes von auf viele Monate ausgedehnter Dauer herausbilden, der, wenn hinterher die Totalexstirpation vollzogen wird, alsbald in den schweren Typus umschlägt.

Ich möchte es nicht unterlassen, ihre Aufmerksamkeit auf neuere, die partielle Pankreasexstirpation betreffende Befunde zu lenken, die F. REACH[2]) im Laboratorium DURIGS erhoben hat. Schon vor längerer Zeit hatte SANDMEYER bei Hunden nach partieller Exstirpation des Pankreas und Beibringung eines aus rohem Pferdefleisch und roher Pankreassubstanz zusammengesetzten Futters eine erhöhte Zuckerausscheidung beobachtet und auf eine bessere Ausnützung des glykogenreichen Fleisches durch die Pankreasfermente zurückgeführt. REACH vermochte nun zu zeigen, daß diese Erklärung keineswegs zutreffend ist, insofern das rohe Fleisch (im Gegensatze zu gekochtem Fleisch) ein koktolabiles »Agens« enthält, welches bei schwach diabetischen Hunden die Zuckerausscheidung in die Höhe treibt. Die partielle Pankreasexstirpation erhöht, zugleich mit der Störung der Zuckerassimilation, den Zuckerschwellenwert im Blute. Bereits die Entfernung des fünften Teiles der Drüse hat eine merkliche Wirkung[3]).

Anatomische Befunde beim menschlichen Diabetes.

Ich gehe nunmehr zum menschlichen Diabetes über. Nachdem die besten Kenner desselben, wie NAUNYN, MINKOWSKI und v. NOORDEN, sowie zahlreiche pathologische Anatomen immer und immer wieder auf einen

[1]) Ausführliche Beschreibung der Technik (THIROLOIX, HÉDON) bei E. AUBERTIN, L'Insuline, G. DOIN & Co., Éditeurs Paris 1926, p. 115—117. — ASHER hat die gleichzeitige Resektion des Duodenums und Implantation der Gallenblase in das obere Jejunum empfohlen (Zeitschr. f. biol. Technik 1914, Bd. 3).

[2]) F. REACH (Labor. Durig), Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 41. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 436; vgl. auch: THIROLOIX und JACOB, Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris 1910, S. 492.

[3]) G. EDA (Tokyo), Journ. of Biochem. 1927, Vol. 7, p. 79.

Zusammenhang des Diabetes mit einer Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse hingewiesen hatten, ist ein solcher, allen abweichenden Meinungen entgegen, nunmehr durch die umfassenden Untersuchungen des Wiener Pathologen WEICHSELBAUM endgültig festgestellt. Derselbe hat an der Hand eines gewaltigen Materials gezeigt, daß die Degeneration der LANGERHANSschen Inseln in der Tat als die anatomische Grundlage des Diabetes angesehen werden muß, und zwar steht die Schwere der Erkrankung in einem direkten Verhältnisse zu derjenigen der Degeneration der Inseln. WEICHSELBAUM unterschied die hydropische Degeneration derselben, ferner die chronische peri- und intrainsuläre Sklerose, sowie endlich die hyaline Degeneration, welche durch Aufquellung des die Inselgefäße begleitenden Bindegewebes zu einer homogenen Masse charakterisiert ist. Die vorliegenden negativen Befunde anderer Autoren finden in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß dieselben ohne ganz besonders aufmerksame Untersuchung und bei ungeeigneter Konservierung des Materials sehr leicht übersehen werden können[1]).

Wie schwer allerdings diese Dinge richtig einzuschätzen sind, geht aus neueren Befunden des namhaften amerikanischen Stoffwechselforschers FREDERICK M ALLEN[2]) hervor. Er fand allerdings als Regel beim Diabetes Läsionen der LANGERHANSschen Inseln Aber auch bei mehr als 500 nicht diabetischen Sektionsfällen (in fast 50% aller untersuchten Fälle) fand sich irgendeine Abnormität des Pankreas.

Die Entdeckung des Insulins.

Die letzten Zweifel an einem Zusammenhange zwischen Diabetes und Pankreas mußten aber, gleich Spreu vor dem Winde, vor dem Sturme des Insulins zerstieben.

Der Gedanke, die Folgen des Pankreasdiabetes durch Injektion von Pankreasextrakten zu bekämpfen, war naheliegend. — So manche Forscher waren auf dem Wege zum ersehnten Ziele[3]). Wenn sie aber doch nicht dahin gelangt sind, so war dies einerseits durch die Giftigkeit parenteral beigebrachter Pankreasauszüge (s. o. Vorl. 43), anderseits aber durch die Schädigung des »Hormones« durch die verdauenden Pankreasfermente bedingt.

Von dem Gedanken ausgehend, daß dem so sei, hat nun im Jahre 1921 BANTING, Assistent von MACLEOD, am physiologischen Institute der kanadischen Universität Toronto, gemeinsam mit dem Studenten BEST, jene Untersuchungen in Angriff genommen, die das Jahr darauf zur Darstellung des Insulins geführt und seinen Entdeckern später den wohlverdienten Nobelpreis eingetragen haben. Diese gingen zunächst, um die schädliche Trypsinwirkung auszuschalten, derart vor, daß sie den Ductus pancreaticus unterbunden und so das drüsige Gewebe der Bauchspeicheldrüse zur Atrophie gebracht haben. Extrakte aus derartigen Drüsen ergaben gute Erfolge bei pankreasdiabetischen Hunden. Später stellten die genannten Forscher Extrakte aus dem Pankreas von Kalbsembryonen her, in dem zwar schon das Hormon, nicht aber die Verdauungsfermente in Tätigkeit getreten waren. Schließlich ist es BANTING und BEST, gemeinsam mit COLLIP, mit Hilfe eines Verfahrens der fraktionierten Alkoholfällung gelungen, aus Rinderpankreas wirksame

---

[1]) Vgl. die histologischen Bilder bei F. UMBER, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, 3. Aufl. 1925, S. 212—213.

[2]) F. M. ALLEN Morristown, New-Jersey), Journ. of metabol. Research 1922, Vol. 1.

[3]) So z. B. VAHLEN, ZÜLZER u. a.

Extrakte zu gewinnen, für welche die Bezeichnung »Insulin« eingeführt worden ist[1]).

Es ist mit Recht gesagt worden, daß wohl niemals eine Entdeckung innerhalb so kurzer Zeit eine so ungeheure Fülle wissenschaftlicher Arbeiten zur Folge gehabt hat, wie die Entdeckung des Insulins. Bereits die Monographie von GREVENSTUK und LAQUEUR, welche die Literatur bis Herbst 1924 berücksichtigt, weist 600 Literaturnummern auf, diejenige von AUBERTIN vom Beginn des Jahres 1926 bereits mehr als 1300 Literaturzitate, und gegenwärtig würde eine Schätzung der Anzahl von Publikationen mit 2000 wahrscheinlich zu niedrig sein. Man müßte überhaupt an der Möglichkeit verzweifeln, aus diesem beispiellosen Wuste von Beobachtungen zum mindesten die führenden Gedanken und die Haupttatsachen herausgreifen zu können — etwas anderes ist im engen Rahmen dieser Vorlesungen ja keinesfalls möglich, — wenn nicht mehrere gute Monographien schon einige Ordnung in das Material gebracht hätten[2]).

Allgemeines Bild der Insulinwirkung.

Legen wir uns nunmehr zunächst die Frage vor, unter welchem allgemeinen Bilde das Insulin seine Wirkung entfaltet.

Im Vordergrunde des Bildes steht die Blutzuckersenkung mit den hypoglykämischen Krämpfen, welche durch intravenöse Zuckerzufuhr prompt kupiert werden können. Das Insulin ist befähigt, Hyperglykämien der verschiedensten Art zu bekämpfen, sie mögen nun durch eine diabetische Pankreaserkrankung, durch Pankreasexstirpation, durch künstliche Glukosezufuhr, Adrenalin, Piqûre, Asphyxie, Kohlenoxyd und dgl. herbeigeführt sein. Das Insulin begünstigt unter Umständen die Ablagerung des Glykogens in der Leber, andererseits aber die Zuckerverbrennung im Organismus, welcher Umstand in einem Anstiege des Gaswechsels und des respiratorischen Quotienten zum Ausdrucke gelangt.

Wirkung auf den Pankreasdiabetes bei Hunden.

Am imposantesten tritt die Insulinwirkung zutage, wenn sie sich als Gegenwirkung gegenüber den Folgen der Pankreasexstirpation bei Hunden manifestiert[3]). Parallel mit dem Absinken des Blutzuckers und der Glukosurie wird eine Verminderung der Azetonurie, Lipämie und Fettablagerung in der Leber bemerkt. Gleichzeitig gewinnt die Leber ihr Vermögen wieder, Glykogen zu speichern derart, daß sich bis 12% Glykogen darin anhäufen können. Der rapide Anstieg des respiratorischen Quotienten beweist, daß aber auch eine vermehrte Zuckerverbrennung vor sich geht. Auch wurde unter der Einwirkung des Insulins ein erhöhter Zuckerverbrauch seitens des überlebenden Herzens bemerkt. Während nicht mit Insulin behandelte pankreasdiabetische Hunde unter fortschreitender Abmagerung unfehlbar innerhalb einiger Wochen zugrunde gehen, ist es ge-

---

[1]) BANTING and BEST, Journ. of labor. and chem. Med. 1922, Vol. 7, p 251 und 462. — BANTING, BEST and MACLEOD, Amer. Journ. of. Physiol. 1922, Vol. 59, p. 479. — MACLEOD, Brit. med. Journ. 1922, 1923 und 1924; Lancet 1923, Journ. of metabol. Research. 1923, Vol. 2. — COLLIP, Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 55; Amer. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 63 und zahlreiche andere Publikationen dieser Autoren und ihrer Mitarbeiter.

[2]) **Literatur über Insulin:** A. GREVENSTUK und E. LAQUEUR, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 23 II, S. 1—267, auch gesondert: Verl. J. F. BERGMANN 1925. — A. STAUB, Insulindarstellung, Chemie, Physiol. und therap. Verwendung, 2. Aufl., J. Springer 1925, 177 Seiten. — E. AUBERTIN, l'Insuline, 1926 (l. c.). — PENAU und BLANCHARD, Chimie de l'Insuline, Bull. Soc. Chimie Biol. 1926, Vol. 8, No. 4, p. 383—442. — E. GELLHORN, Neuere Ergebn. d. Physiol. Verl., F. C. W. Vogel, 1926, S. 251—255. — G. QUAGLIARIELLO, Archivio di Science biol. 1927, Vol. 9, p. 459—480. — C. v. NOORDEN und ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl., 1927.

[3]) Näheres: AUBERTIN l. c. p. 122—135.

lungen, solche Tiere mit Hilfe von Insulin monate-, ja anscheinend jahrelang am Leben zu erhalten[1].

Darstellung des Insulins.

Angesichts des wenig durchsichtigen chemischen Verhaltens des Insulins und vor allem des Umstandes, daß sich die wirksame Substanz durch Adsorption allen möglichen Niederschlägen anhängen kann, ist das Kapitel der Insulindarstellung ein recht kompliziertes und wenig erfreuliches. Ich werde mich hier damit begnügen müssen, ihnen nur die Prinzipien anzudeuten, nach denen man es mit mehr oder weniger Glück versucht hat, das Insulin von seinen Begleitsubstanzen loszutrennen. Es wird dann denjenigen, welche sich für diesen Gegenstand besonders interessieren, gewiß nicht schwer fallen, sich in den einschlägigen Monographien[2] zu orientieren.

Der erste Heilsweg, der seinerzeit in Toronto beschritten worden ist, war die fraktionierte Alkoholfällung. So hat COLLIP zerkleinertes Pankreas erst unter bestimmten Kautelen mit Alkohol behandelt, wodurch die Hauptmenge der Proteine beseitigt worden ist. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, durch Äther von Lipoiden befreit, der Äther beseitigt, schließlich das Insulin durch Zusatz von starkem Alkohol gefällt. Die Fällung wurde in Wasser gelöst, die Lösung im Vakuum eingeengt und durch Berkefeld-Filter filtriert. Ein neues Patent der »Governors of the University of Toronto«[3] zur Darstellung von Insulin betont als wesentlich: wiederholte Extraktion mit verdünntem angesäuerten Alkohol, dann Alkoholzusatz auf 80% Gehalt, wodurch Eiweißkörper und Salze beseitigt werden. Wird dann im Filtrat der Alkoholgehalt auf 93% erhöht, so fällt das Insulin aus.

Ein anderer Umstand, der zur Insulinabtrennung dienen kann, ist seine Fällung durch genaue Neutralisation im isoelektrischen Punkte[4]; ferner seine Fällbarkeit durch Sättigung mit Kochsalz[5] und durch Halbsättigung mit Ammonsulfat. Das Insulin kann also mit den Globulinen ausfallen. Es gelingt, nach COLLIP und SCHAFFER, durch passenden Salzzusatz Insulin aus der wässerigen Phase durch Salze hinauszudrängen. Man hat dies in Kombination mit Alkohol- und Ätherfällung, sowie unter Ausnützung des isoelektrischen Punktes in mannigfacher Weise verwertet[6].

---

[1] ALLEN konnte seine Hunde 4—5 Monate lang am Leben erhalten. — N. F. FISCHER, (Amer. Journ. of Physiol. 1924, Vol 67 und 68), 8 Monate lang, wobei Polyphagie und Polyurie bestehen blieben. Dem letzteren zufolge scheint die Lebensdauer davon abzuhängen, ob vom Stumpfe des Ductus pancreaticus aus eine Regeneration von Pankreasgewebe erfolgt. Zuweilen wurde nach langdauernder Insulinbehandlung bei derartigen Tieren Leberdegeneration und schwerere Arteriosklerose bemerkt. — Ein von PENAU und SIMMONET (Compt. rend. 1925, Vol. 180, p. 702) mit Insulin behandelter Hund zeigte noch nach 13 Monaten ein konstantes Gewicht und normales Verhalten. — Der von HÉDON (Monde Medical 1925, p. 384), operierte Hund zeigte keine Verdauungsstörungen und normale Geschlechtsfunktionen Als nach mehr als einem Jahre die Insulinbehandlung unterbrochen wurde, trat innerhalb 6 Tagen Azidose und Koma ein. Durch große Insulingaben und intravenöse Darreichung von Bikarbonat konnte er gerettet werden. — Kürzlich hat HÉDON (C. R. Soc. de Biol. 1926, Vol. 95, p. 187) berichtet, daß einer seiner insulinbehandelten, pankreaslosen Hunde sich nach 30 Monaten (!!) noch in gutem Ernährungszustande befunden habe. Trotz überreichlicher Ernährung zeigte er aber beständig Hungererscheinungen.

[2] **Literatur über Darstellung des Insulins:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c., S. 213—233. — AUBERTIN l. c., p. 33—65, 302—307. — PENAU et BLANCHARD, Bull. Soc. Chemie Biol. 1926, Vol 8, p. 382—411.

[3] Chem. Zentralbl. 1926 II. S. 1980.

[4] Es wird dies z. B. bei der Darstellung von »Iletin« der Compagnie Elly Lilly verwertet.

[5] Z. B. beim Verfahren von PENAU, sowie bei der Darstellung des »Iloglandols« von HOFFMANN-LAROCHE.

[6] Verschiedene Torontomethoden, ferner die Methoden von BEST und SCOTT, DOISY, SAMOGYI und SCHAFFER, FISHER, FENGER und WILSON u. a.

Als besonders hilfreich hat sich die Pikrinsäurefällung erwiesen, wie sie von DUDLEY geübt worden ist. Das Insulin wird aus seinen Lösungen durch Pikrinsäure quantitativ niedergeschlagen. Das Insulinpikrat kann in alkoholischer Salzsäure gelöst und das Insulin durch Azeton gefällt werden. Die anhaftende Pikrinsäure wird durch Waschen mit Azeton und Äther beseitigt und man erhält so schließlich das Insulinhydrochlorid als schneeweißes, wasserlösliches Pulver[1]. Die Pikrinsäurefällung ist mit der Verwertung von Alkohol, Ammonsulfat, Kochsalz, sowie des isoelektrischen Punktes zu mannigfachen Methoden kombiniert worden[2].

Das Insulin ist eine in hohem Grade adsorptionsfähige Substanz. Wird eine Insulinlösung einen halben Tag unter Umrühren mit Tierkohle stehen gelassen und diese sonach abfiltriert, so haftet die wirksame Substanz der Kohle an[3]. — Wird (nach MOLONAY und FINDLEY) eine Rohinsulinlösung mit benzoesaurem Natron versetzt und durch Salzsäurezusatz ein Benzoesäureniederschlag darin erzeugt, so reißt dieser Insulin mit. Wird er abgetrennt, in Äther gelöst und die Lösung mit Wasser angeschüttelt, so geht das Insulin in die wässerige Schicht über.

Man kann ferner nach W. WIECHOWSKI und HEDWIG LANGECKER die wirksame Substanz aus einer Rohinsulinlösung durch Sättigung mit milchsaurem Kalium aussalzen. Wird der Niederschlag in Wasser gelöst, und die Lösung vorsichtig mit verdünnter Salzsäure gefällt, so erhält man eine hochwirksame Substanz[4].

Schließlich ist Insulin durch die Säure des Naphtholgelb S (das Fällungsmittel des Arginins, s. o. Vorl. 2, S. 21), als Flavianat abgetrennt worden[5].

Zur Extraktion des Insulins aus den zerkleinerten Bauchspeicheldrüsen ist neben angesäuertem Wasser und Alkohol auch eine 1%ige Ameisensäure[6] benutzt worden. Die verdienstvolle Schule von ROCHESTER[7] empfiehlt Mazeration der Drüsen mit 0,2 n-Salzsäure und schnelles Aufkochen.

Chemisches Verhalten des Insulins.

Schon aus dem vorangehenden geht einiges über das chemische Verhalten des Insulins[8] hervor. Wir stoßen hier Schritt für Schritt auf Widersprüche, die am besten durch den Umstand illustriert werden, daß man drei Typen des Insulins unterscheiden wollte: einen eiweißartigen, einen polypeptid-peptonartigen und einen abiureten Typus. Auch wissen wir nicht, inwieweit das Insulin in jenen Formen, wo es gewonnen wird, wirklich im Pankreas vorgebildet sei und inwieweit es erst durch chemische Einwirkungen Veränderungen erfahren hat. Versuchen wir es aber doch wenigstens, uns das chemische Bild des Insulins in seinen Hauptzügen zu vergegenwärtigen. Da wäre denn etwa folgendes zu sagen:

In reinem Wasser ist das Insulin kaum löslich; auch haben wir gehört, daß es im »isoelektrischen Punkte« ausfällt; als optimaler Flockungsbereich wird etwa p_H 5 angegeben. In säure- oder alkalihaltigem Wasser ist dagegen das Insulin leicht löslich, ebenso in säure- oder alkalihaltigem verdünnten Alkohol (bis 80—90%); von stärkerem Alkohol wird es dagegen gefällt, ebenso von Amylalkohol, Azeton, Äther und dgl. Bemerkenswert ist die Fällbarkeit durch 3,3%ige Salz-

[1] Englisches Patent des Medical Research Council of the National Institute for Medical Research. Chemisches Zentralbl. 1925 I. S. 1345.

[2] DUDLEY, DODDS and DICKENS, SORDELLI, WERNICKE, ROGIER, CARR, HOCKING u. a.

[3] MOLONAY und FINDLEY.

[4] H. LANGECKER und W. WIECHOWSKI, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 1339.

[5] C. FUNK, Proc. Soc. Exper. Med. 1926, Vol. 23, S. 281. — Chemie der Zelle und Gewebe, Bd. 13, S. 46; Science, Vol. 63, p. 401.

[6] DODDS and DICKENS.

[7] MURLIN, MATILL, PIPER, KIMBALL, ALLEN, CLOUGH, GIBBS, STOKES.

[8] **Literatur über die chemishcen Eigenschaften des Insulins:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c., S. 199—212. — AUBERTIN l. c., S. 66—73. — PENAU et BLANCHARD l. c., p. 412—422.

säure. Es ist aussalzbar durch Ammonsulfat (mit der Globulinfraktion), aber unter Umständen auch durch Sättigung mit Kochsalz, nicht aber durch Magnesiumsulfat. Durch Eisenchlorid und Kupfersulfat wird es nicht gefällt, wohl aber durch viele typische »Alkaloidfällungsmittel«, wie die Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Wolframsäure, Metaphosphorsäure, das Tannin und Uranylazetat und dgl. — Seinem kolloidalen Charakter entsprechend ist das Insulin nur schwer dialysabel. Beim Passieren eines Berkefeldfilters verliert es leicht seine Wirksamkeit; doch wird angegeben, daß, wenn man eine schwachsaure Lösung von Rohinsulin auf p_H 7,5 bringt, die Filtration glatt vonstatten geht. Durch das Ultrafilter wird das Insulin sicherlich größtenteils zurückgehalten. Bei der Elektrodialye wandert es zur Kathode oder zur Anode, je nachdem p_H kleiner oder größer ist als 4,8. — Von ultravioletten Strahlen wird es zerstört. — Ähnlich anderen Kolloiden wird es leicht adsorbiert, so aus saurer Lösung durch Tierkohle oder Kaolin Charakteristisch ist der Umstand, daß es aus diesen Medien durch Fettsäuren, wie Laurinsäure, besonders gut aber durch Benzoesäurelösung, eluiert werden kann[1]).

Mein Kollege ERHARD GLASER[2]) im Wiener pharmakognostischen Institute hat kürzlich die interessante Beobachtung gemacht, daß das Insulin im Pankreas zum Teil in inaktivierter Form enthalten ist und durch ein »Koferment« aktiviert werden kann; (als solches brauchbar erwies sich die »Kinase« des Dünndarmes, sowie Hefepreßsaft).

Wir stehen nun weiterhin folgenden, schwer miteinander zu vereinbaren Widersprüchen gegenüber: Einerseits ist es unter Umständen gelungen[3], ein biuretfreies Insulin darzustellen, das auch andere typische Farbenreaktionen der Proteine (Xanthoprotein, Millon, Hopkins) vermissen ließ. Ja, noch mehr! Es scheint auch sogar unter Umständen gelungen zu sein, nach Fällung mit Phosphorwolframsäure und Beseitigung des Fällungsmittels mit Baryt oder Äther eiweißfreie wirksame Lösungen erhalten zu haben. Doch sind derartige Wahrnehmungen ganz vereinzelt. Ihnen steht ein gewaltiges Übergewicht von Beobachtungen gegenüber, welche dem Insulin einen eiweißartigen Charakter zuschreiben.

Bemerkenswert ist vor allem die vielumstrittene Frage der Angreifbarkeit des Insulins durch Proteasen, die durch neue Untersuchungen von SCOTT[4]) in Toronto einerseits, von FELIX und WALDSCHMIDT-LEITZ[5]) in München andererseits geklärt worden ist. Es hat sich dabei herausgestellt, daß das Insulin durch Pepsin, sowie durch die Kombination Trypsin-Kinase zerstört wird, nicht aber durch kinase-freies Trypsin oder durch Erepsin allein.

Kristallisiertes Insulin.

Jüngster Zeit hat die Mitteilung Aufsehen erregt, daß es J. J. ABEL[6]) in Baltimore gelungen sei, kristallinisches Insulin zu gewinnen, indem Rohinsulinlösungen (nach Beseitigung von Verunreinigungen durch Bruzinfällung aus essigsauer Lösung) mit Pyridin versetzt worden waren. Die wirksame Substanz wurde so anscheinend in großen, stark lichtbrechenden hexagonalen Kristallen gewonnen. Dieselben enthielten Schwefel, der

---

1) MOLONAY and FINDLEY, Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 57, p. 359.

2) E. GLASER und HALPERN, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 177, S. 196.

3) So ALLEN und MURLIN (Rochester). Derartige Produkte erwiesen sich allerdings als sehr labil und zersetzten sich bereits im Verlaufe einiger Tage.

4) D. A. SCOTT, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 641.

5) K. FELIX und E. WALDSCHMIDT-LEITZ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1926, Bd. 59, S. 2367.

6) J. J. ABEL and GEILING, Journ. of Pharmacol. 1925, Vol. 25, p. 432. — J. J. ABEL, Proc. Acad. Nat. Sciences, Washington 1926, Vol. 12, p. 132; Chem. Zentralbl. 1926 II, p. 51,

durch kurzdauerndes Kochen mit n/10-Alkali in Form von Schwefelwasserstoff leicht abgespalten werden konnte, gaben manche Farbenreaktion der Proteine (Biuret, Millon[1]) Ninhydrin). 1 Milligramm entsprach 100—120 Einheiten[2]). — Doch wird eine Beziehung des Insulins zum labilen Schwefel neuerdings geleugnet[3]).

Wertbestimmung von Insulinpräparaten.

Da von einer chemischen Auswertung des Insulins vorderhand wenigstens keine Rede sein konnte, mußte man sich, wohl oder übel, mit einer physiologischen Wertbestimmung[4]) begnügen. Die »alte Toronto-Einheit« (auch »physiologische Einheit« genannt), wie sie seinerzeit von BANTING und BEST eingeführt worden ist, wird als jene Insulinmenge definiert, welche den Blutzuckerwert eines 2 kg schweren, seit 24 Stunden hungernden Kaninchens innerhalb 4 Stunden auf 0.045% herabzudrücken vermag. Die Klinische Einheit (auch »neue Toronto-Einheit« oder »Lilly-Einheit« genannt) entspricht einem Drittel dieser Menge.

Bei der praktischen Handhabung haben sich nun freilich ungezählte Schwierigkeiten ergeben. Mannigfache Faktoren beeinflussen die Resultate: Der Reinheitsgrad der Präparate und die An- oder Abwesenheit einer »Antiinsulinfraktion«; die Ernährungsart der Kaninchen, ihr Körpergewicht, ihre Rasse, ihre Hautfarbe: das Vorleben des Tieres (je nachdem es bereits früher etwa schon Insulin erhalten hat), individuelle Verschiedenheiten, im Sinne einer Über- oder Unterempfindlichkeit mancher Tiere, Temperatur, Jahreszeit usw. Man hat unendlich viel Zeit und Arbeit darauf verwandt, um diesem Übelstande abzuhelfen. Ein Kaninchen ist eben keine Bürette! Schon die Mannigfaltigkeit der Varianten beweist, daß die Erfolge keineswegs ideale waren. So entspricht, um nur einige Varianten zu nennen, die »Rochester-Kaninchen-Einheit«[5]) jener Insulinmenge, welche das Blutzuckerniveau um 0,070 erniedrigt. — Die »Französische Einheit nach PENAU und SIMONNET« bedeutet jene Insulinmenge, welche bei einem nicht hungernden, vielmehr normal ernährten 2 kg-Kaninchen den Blutzucker in 2 Stunden von 0,110 auf 0,045% erniedrigt. STROSS und WIECHOWSKI injizieren, um den individuellen Faktor einzuschränken, bei einem und demselben Tiere eine Standardlösung und die zu bestimmende Lösung in Abständen von mindestens 10 Tagen und schlagen als Einheit jene Menge vor, welche eben genügt, bei einem Kilogramm-Kaninchen Krämpfe zu erzeugen[6]). — Andere Methoden wiederum wollten statt an normalen, an hyperglykämischen Tieren arbeiten: an solchen, welche Glukoseinjektionen[7]) oder Adrenalin[8]) erhalten hatten; auch an pankreasdiabetischen Hunden[9]) und diabetischen Kindern[10]) sind Versuche dieser Art ausgeführt worden. — Auch mit Mäuseeinheiten hat man es versucht; KROGH in Kopenhagen hat als eine solche Einheit jene Menge definiert, welche bei 50% der Tiere innerhalb 2 Stunden Krämpfe hervorruft. FRASER in Toronto dagegen hat hungernden Mäusen von 18 g Gewicht Insulin intraperitoneal injiziert und festgestellt, welche minimale Menge nach einer Latenzzeit von 20 Minuten Ataxie und Konvulsionen von solcher Art hervorruft, daß sie durch Injektion von 0,25 ccm 15%iger Dextroselösung prompt behoben werden

---

[1]) F. H. CARR (Chemistry and Ind. Vol. 45, p. 750; Chem. Zentralbl. 1926 II, p. 2927) hat reinstes Insulin, schwefelhaltig, jedoch P. frei gefunden und sowohl Tyrosin, als Tryptophan darin vermißt.

[2]) F. LAQUER. Zeitschr. f. angewandte Chemie 1926, Bd. 39, S. 1051.

[3]) BLATHERWICK (Santa Barbara), Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 72, p. 57.

[4]) **Literatur über Wertbestimmung von Insulinpräparaten:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c. S. 158—198. — AUBERTIN l. c. p. 168—175. — HEDWIG LANGECKER und W. STROSS. Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 161, S. 295.

[5]) MURLIN und Mitarb.

[6]) Vgl LANGECKER und STROSS l. c.

[7]) BOUCKAERT und STRICKER

[8]) EADIE and MACLEOD. — ALLEN.

[9]) ALLEN.

[10]) PRIESEL und WAGNER.

können. — Auch an Hunden[1], sowie an Ratten[2], haben manche Autoren ihr Glück versucht.

Es hätte wirklich gar keinen Sinn, wenn ich Sie mit diesen Dingen weiter behelligen wollte. Ich hoffe ohnehin, daß der Tag nicht mehr allzufern ist, wo sie nur mehr ein historisches Interesse bieten dürften und wo man die Menge des Insulins auf chemischem Wege ermitteln wird. Ich wage kein Urteil darüber, ob amerikanische Autoren[3] bereits auf dem rechten Wege sind, die das Insulin jodometrisch titrieren wollen; (Insulin gibt mit saurer Jodlösung einen braunen Niederschlag und die Jodzahl geht angeblich mit der Wirksamkeit parallel; durch die Jodierung verschwindet der locker gebundene Schwefel). Vorausgesetzt, daß sich die Angaben über ein kristallisiertes Insulin und den darin enthaltenen locker gebundenen Schwefel bestätigen sollten, wäre hier vielleicht die Möglichkeit gegeben, einen Schritt weiter zu kommen.

Menge des im Pankreas und in anderen Organen enthaltenen Insulins.

Die der Schätzung einer Insulinmenge anhaftende weitgehende Unsicherheit hängt natürlich auch allen Angaben über die Menge des »Hormons«, die im Pankreas und anderen Organen enthalten ist[4], an. Die Angaben über die aus 1 kg tierischen Pankreas erzielbare Insulinausbeuten schwanken zwischen 1500 und 10000 klinischen Einheiten[5]. Die Frage wird durch die Möglichkeit kompliziert, daß das Hormon im lebenden Pankreas ganz oder teilweise in Form einer unwirksamen Vorstufe enthalten sein könnte. Man hat wiederholt beobachtet, daß ein frisch hergestellter unwirksamer Extrakt nach einigen Tagen wirksam geworden ist[6]. Von den Beobachtungen[7], denen zufolge inaktives Insulin durch ein »Koferment« aktiviert werden kann, war schon früher die Rede.

Was die Lokalisation des Insulins betrifft, ließ sich aus getrennt liegenden Langerhansschen Inseln von Knochenfischen sechsmal mehr Insulin extrahieren als aus der gleichen Gewichtsmenge Säugetierpankreas. Aber auch inselfreie Pankreasteile enthielten noch viel Insulin derart, daß es fraglich erscheint, ob das Insulin nur in den Inseln gebildet werde[8].

Beim Diabetes erfährt der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse zweifellos eine Abnahme. LEO POLLAK schätzt den Gehalt des Pankreas beim normalen Menschen auf 200—260 Toronto-Einheiten, beim Diabetiker aber auf nur 0—140 Einheiten[9].

Interessanterweise hat HERXHEIMER nach Unterbindung der Pankreasgänge beim Huhne mit sich daraus ergebender Atrophie des Drüsengewebes eine ungeheuere Hypertrophie der Langerhansschen

---

[1] DESGREZ u. a.

[2] VOEGTLIN and DUNN.

[3] E. BRAND and MARTA SANDBERG, Proc. Soc. Exp. Med. 1926, Vol. 28, p. 313.

[4] **Literatur über die im Pankreas und in anderen Organen enthaltenen Insulinmengen:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c. S 235—244.

[5] BEST in Toronto gewann aus 1 Kilo 1500—5000 klinische Einheiten, GREVENSTUK und LAQUEUR in Amsterdam bis 5000 Einheiten, WIECHOWSKI in Prag bis 10000 Einheiten.

[6] MURLIN, DUDLEY and STARLING.

[7] ERHARD GLASER und HALPERN l. c.

[8] SWALE-VINCENT (London), Quarterly Journ. of exp. Phys. 1925, Vol. 15, p. 313. — Bezüglich Knochenfischen auch Angaben von McCORMICK mit MACLEOD und NOBEL, sowie von DUDLEY.

[9] LEO POLLAK (Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1926, Bd. 116, S. 15.

Inseln erzielt, wobei der Insulingehalt verfünffacht erschien. Dementsprechend war das Blutzuckerniveau vermindert und schließlich scheinen die Tiere hypoglykämischen Krämpfen erlegen zu sein[1]). Daß die politische Tagespresse nicht umhin konnte, eine Zukunftstherapie des menschlichen Diabetes durch Unterbindung des Pankreasganges der Menschheit in erfreuliche Aussicht zu stellen, soll hier nicht verschwiegen werden. Denn es wäre doch wahrlich jammerschade, wenn diese Heilsbotschaft der Vergessenheit anheimfallen würde. Daß sich bei Tieren wirklich nach Unterbindung des Pankreasganges eine gesteigerte Kohlehydrattoleranz einstellt, ist freilich von vielen Autoren gezeigt worden und soll durchaus nicht bezweifelt werden[2]).

Außer im Pankreas findet sich Insulin anscheinend auch in anderen Organen. So hat man es in den Muskeln, der Leber, der Milz, besonders reichlich auch in der Thymus nachgewiesen. Es konnte darin allerdings erst nach Beseitigung toxisch wirksamer Begleitsubstanzen nachgewiesen werden, z. B. durch Adsorption an Benzoesäure nach Extraktion mit angesäuertem Alkohol. Trotzdem z B. die Muskulatur prozentual ungefähr 20 mal ärmer daran ist, als das Pankreas, hat man berechnet, daß die gesamte Muskulatur eines Hundes mindestens 20 mal mehr Insulin enthalte als das Pankreas. Es mag sein, daß das Insulin überall dort vorkommt, wo ein lebhafter Umsatz von Kohlehydraten sich abspielt[3]. Auch im Blute ist es vorhanden; BANTING und BEST haben seine Menge auf 1 Einheit pro 30 ccm geschätzt[4]). Nach den Untersuchungen von EDGARD ZUNZ und JEAN LA BARRE[5]) verursacht eine Hyperglykämie (hervorgerufen durch Zuckerinfusion oder Adrenalin) eine Hypersekretion des Insulins ins Blut hinein. Dieselbe ist vagalen Ursprunges und bleibt nach Vagusdurchschneidung oder Atropin aus.

Das hypoglykämische Syndrom bei Tieren.

Gehen wir nunmehr einen Schritt weiter, indem wir uns die Frage vorlegen, unter welchem Bilde sich denn das hypoglykämische Syndrom dem Auge des Beobachters darbietet. Beim Kaninchen wird nach subkutaner oder intravenöser Injektion ausreichend großer Insulinmengen ungefähr folgendes höchst charakteristische Bild beobachtet: Es stellt sich meist zunächst ein Zustand von Apathie ein, während die Respiration schnell und oberflächlich wird. Plötzlich — spontan oder im Anschluß an ein Geräusch — ändert sich das Bild: Das Tier wird unruhig, rennt wie toll umher, stößt auch wohl heftig und in wilden Sprüngen gegen die Wände des Käfigs. Dieses Exzitationsstadium ist meist nur von kurzer Dauer, um einem Erschöpfungsstadium Platz zu machen. Es kann sich aber eine weitere Phase anschließen: diejenige der Krämpfe. Das Tier fällt auf die Seite, rollt auch wohl um seine Achse, mit nach rückwärts gezogenem Kopfe, ausgestreckten Extremitäten und verlangsamter oder stockender Atmung. Diese Krämpfe machen auch wieder einem halb-komatösen Zustande Platz, wobei die Temperatur absinkt, die Pupillen weit und die Kornealreflexe erloschen sind. Erfolgt Exitus, so tritt die Totenstarre mit überraschender Schnelligkeit auf.

---

1) G. HERXHEIMER (Wiesbaden), Klin. Wochenschr. 1926, S. 2229.

2) MANSFELD, ALPERN und LEITES, NATHER, PRIESEL und WAGNER, JORNS (Klin. Wochenschr. 1926, s. dort die Literatur!).

3) BEST, SMITH und SCOTT, ASHBY (Labor. v. Carlson), NOTHMANN (med. Klin. Breslau. Arch. f. exper. Pathol. 1925, Bd. 108, S. 1) u. a.

4) Neuerdings hat T. HOSHI (med. Klin. Kumagai, Sendai, Tohoku Journ. 1926, Vol. 7, p. 422, 446) den Gehalt des Blutes an Pankreas-Hormon nach einer Azeton-Pikrinsäuremethode (BAKER, DICKEN and DODDS, Brit. Journ. of exper. Pathol. 1924) zu ermitteln versucht. Der Insulingehalt des Blutes soll nach Adrenalin sowie nach Vagusreizung vermehrt, nach Pilocarpin eher vermindert sein.

5) E. ZUNZ et J. LA BARRE (Brüssel), C. R. Soc. de Biol. 1926, Vol. 96, p. 708, 710.

Die hypoglykämischen Krämpfe treten am häufigsten auf, wenn der Blutzucker in die Gegend von 0,045% abgesunken ist. Sie können unter Umständen aber auch schon viel früher auftreten. Umgekehrt kann aber auch der Blutzucker noch viel tiefer — etwa bis 0,025% — absinken, ohne daß Krämpfe eintreten müßten. Von den zahlreichen hier mitspielenden Faktoren ist schon früher die Rede gewesen. Auffallend ist die große Resistenz weißer Mäuse gegenüber dem Insulin; auch Vögel sind ziemlich resistent, vor allem aber Kaltblütler (wie Frösche, Kröten, Eidechsen, Schildkröten und Fische)[1].

Die herzlich unerquickliche Frage einer γ-Glukose als »Reaktionsform des Blutzuckers« ist schon bei früheren Gelegenheiten (Vorl. 8, S. 92 und Vorl. 55, S. 215) gestreift worden. Zusammenfassend äußern sich GREVENSTUK und LAQUEUR (l. c. S. 78) in dem Sinne, »daß zwar WINTER und SMITH richtig beobachtet haben (wenigstens sind ihre Resultate von mehreren Autoren, die sich genügend eingearbeitet haben, bestätigt worden), daß aber ihr Befund wahrscheinlich ein Kunstprodukt war, durch Zusammenwirken mehrerer Faktoren entstanden: Nichtbeachtung des p_H, umständliche, stundenlang dauernde Verarbeitung und Geringfügigkeit der polarimetrischen Unterschiede. Doch richtet sich die Kritik nicht so sehr gegen die experimentellen Befunde, als gegen die Interpretation, die ihnen von WINTER und SMITH gegeben wurde. Denn auch nach der chemischen Seite ist die γ-Glukose, wenn sie überhaupt besteht, noch ungenügend bekannt.«

Das hypoglykämische Syndrom beim Menschen.

Ich lasse mich nicht darauf ein, das Verhalten des »an Eiweiß gebundenen Zuckers« unter der Einwirkung des Insulins des langen und breiten zu erörtern. Denn wir wissen über sein Verhalten beim normalen Individuum viel zu schlecht Bescheid, als daß es Sinn hätte, seine Veränderungen unter Einwirkung des Insulins in Orakelsprüchen zu verkünden.

Auch bezüglich der polymeren Kohlehydrate im Blute ziehe ich es vor, vorläufig nicht mehr zu reden, als ich zu verantworten vermag. Vielleicht treten unter Insulineinwirkung im Blute reduzierende Kohlehydrate auf, die teilweise bei der Enteiweißung des Blutes mit ausfallen und der Bestimmung auch wohl entgehen könnten. Bei Insulin-Mäusen soll sich im Blute eine Anhäufung nicht-reduzierender, hydrolysierbarer Kohlehydrate vollziehen[2]. — E. GRAFE schließt aus Versuchen über Vergärung des Blutzuckers und Messung der gebildeten Kohlensäure mit Hilfe von Barcrofts Blutmanometer, daß pathologische Intermediärprodukte des Kohlehydratstoffwechsels aus dem Blute durch Insulin zum Verschwinden gebracht werden[3].

Interessant ist, daß nach R. MAGNUS[4]) typische Insulinkrämpfe auch dann noch eintreten, wenn das ganze Großhirn durch einen Schnitt in das Mittelhirn ausgeschaltet worden ist. Gelegentlich[5]) hat man sie auch nach Rückenmarksdurchschneidung noch beobachtet.

FISCHLER vermutet, daß die Insulinvergiftung auf eine abnorme Bildung von Methylglyoxal $\begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}O \\ \dot{C}OH \end{matrix}$ zurückzuführen sei. Dieses ruft, ähnlich wie Insulin, eine abnorme Muskelreizbarkeit hervor. Traubenzucker und Dioxyaceton wirken auch

---

[1]) Näheres s. AUBERTIN l. c. S. 104—106.
[2]) CAMMIDGE and HOWARD, Journ. of metabol. Research 1924, Vol. 5, p. 83.
[3]) E. GRAFE und SORGENFREI, Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 145, S. 294.
[4]) N. KLEITMANN und R. MAGNUS (Utrecht), Pflügers Arch. 1924, Bd. 205, S. 148.
[5]) OLMSTEDT and TAYLOR, Amer. Journ. of Physiol. 1924, Vol. 69, p. 142.

dieser Vergiftung gegenüber antagonistisch. Ein wirklicher Beweis für diese Vermutung ist aber nicht erbracht worden[1]).

In ganz ähnlicher Weise wie beim Tiere gestaltet sich das hypoglykämische Syndrom auch beim Menschen[2]).

Durch eine einzige, ausreichend starke Insulininjektion kann man unter Umständen innerhalb eines Tages das erhöhte Zuckerniveau eines Diabetikers auf die Norm reduzieren. Man kann die Hyperglykämie, welche die Folge der Verabreichung kohlehydratreicher Nahrung ist, durch (eventuell wiederholte) Insulinverabreichung kompensieren. Man vermag, ebenso wie die Hyperglykämie, auch die Glukosurie zu beeinflussen. Damit soll nicht gesagt sein, daß beide Phänomene notwendigerweise parallel gehen müßten: Es kann die Hyperglykämie stark und die Glukosurie nur wenig beeinflußt sein und umgekehrt.

Bei Verabreichung allzu großer Insulindosen können sich auch beim Menschen schwere und auch gefährliche Vergiftungserscheinungen einstellen: Zunächst ein Gefühl allgemeinen Unbehagens; dabei — und das ist recht charakteristisch — oft die Empfindung intensiven Hungers und der Leere im Magen. Dazu kann sich Angstgefühl, Übelkeit, Schwäche, Zittern, Schwindel und Schweißausbruch gesellen. — In weiteren Stadien eventuell Verwirrtheit, Delirien, Halluzinationen und Exzitationszustände einerseits; Depressionszustände mit Aphasie, Taubheit und Koma andererseits. Schließlich kann im Koma und unter Konvulsionen der Tod eintreten. Die Vergiftungserscheinungen setzen meist bei einem Blutzuckerniveau von etwa 0,08% ein und steigern sich, wenn dasselbe unter Umständen bis 0,04% und darunter absinkt. Man beugt ihnen bei Insulinkuren vor, indem man dafür sorgt, daß die Nahrung ausreichende Mengen von Kohlehydraten enthalte. Die bereits vorhandenen Vergiftungserscheinungen kann man meist zum Verschwinden bringen, wenn man den Patienten 4 bis 6 Stücke Würfelzucker schlucken läßt oder wenn man ihm etwa 10 bis 15 g Glukose, in Wasser oder heißem Kaffee gelöst, verabreicht.

Welche Kohlehydrate wirken dem Insulin gegenüber antagonistisch?

Es ergibt sich hier die Frage, welche Kohlehydrate denn befähigt sind, dem Insulin gegenüber eine antagonistische Wirkung zu entfalten. Es scheint dies neben der Glukose vor allem die Mannose und die Maltose zu sein, bzw. solche Kohlehydrate, welche sich in diese Zucker umzuwandeln vermögen. Daß auch das Dioxyazeton, $CH_2(OH)-CO-CH_2(OH)$, einer derartigen Wirkung fähig sei, ist direkt als Beweis dafür geltend gemacht worden, daß dieses Produkt im Organismus eine Vorstufe der Glukose darstelle[3]). Lävulose und Galaktose sind hier der Glukose keineswegs ebenbürtig. Daß Laktose und Saccharose nur per os, nicht aber parenteral gegeben, eine gewisse Wirkung zu entfalten vermögen, ist leicht nach dem verständlich, was wir früher (Vorl. 54) von dem Verhalten dieser Doppelzucker gehört haben. Daß Pentosen, ebenso wie Raffinose ganz unwirksam sind, wird uns nicht weiter wundern[4]). Unter den Zuckerabbauprodukten hat sich

---

[1]) F. Fischler (München), Münch. Med. Wochenschr. 1927, S. 680. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 1927, Bd. 165, S. 53.

[2]) Näheres siehe Aubertin l. c. p. 136—142, 152—158.

[3]) Campbell and Hepburn (Toronto), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 575 und Früheres.

[4]) Nach Leo Pollak und F. Basch (Wiener Pharmakol. Inst.; Klin. Wochenschr. 1926, S 2214) erhöht das Insulin die Assimilation von Glukose, Lävulose und Galaktose; bei der Maltose war der Effekt zweifelhaft, bei Mannose, Saccharose und Laktose negativ.

nur das Dioxyazeton wirksam gefunden; die Salze der Milchsäure und Brenztraubensäure, Azetaldehyd, Alkohol und Glyzerin waren ohne Wirkung[1]).

Einfluß des Insulins auf das Leberglykogen.

Jetzt aber kommen wir zu einem Gegenstande, für den ich mir Ihre besondere Aufmerksamkeit erbitte und der gewissermaßen im Mittelpunkte des ganzen Insulinproblems steht: Der Einfluß des Insulins auf das Leberglykogen[2]). Jetzt heißt es besonders: sich zusammennehmen und gegenüber dem ungeheueren Literaturwuste klaren Kopf behalten, um das Wesentlichste herauszugreifen. Dafür werden wir, wenn dieser Gegenstand und die nächsten Abschnitte erledigt sind, freier aufatmen dürfen mit dem Bewußtsein, »daß das Schlimmste überstanden sei«.

Da stoßen wir denn zunächst auf die fundamentale Tatsache, die bereits MINKOWSKI, dem Entdecker des Pankreasdiabetes, bekannt war: daß die Leber pankreasdiabetischer Tiere an Glykogen verarmt ist. Das Gegenstück zu dieser Tatsache ist die Erkenntnis (welche BANTING und BEST, HÉDON und viele andere gewonnen haben), daß das Insulin der Leber solcher Tiere das Vermögen zurückgibt, Glykogen aufs neue zu speichern. Man hat beobachtet, daß der Glykogengehalt der Leber pankreasdiabetischer Hunde unter diesen Umständen von 1% auf 12% angestiegen ist (bei gleichzeitig absinkendem Fettgehalte der Leber und abnehmender Lipämie[3]).

Da wir heute nicht mehr daran zweifeln, daß auch der menschliche Diabetes ein Pankreasdiabetes ist, werden wir von vornherein erwarten dürfen, hier ähnlichen Verhältnissen zu begegnen. Bereits NAUNYN, der Nestor der Diabetesforschung, hat der »Dyszooamylie« eine zentrale Stellung eingeräumt, d. h. dem Unvermögen der Leber, Kohlehydrat in Form von Glykogen abzulagern[4]). Auch sind die meisten Autoren der Ansicht, daß, zum mindesten beim schweren Diabetes, das Glykogenspeicherungsvermögen der Leber eine erhebliche Beeinträchtigung erfahren hat. Mit Rücksicht auf die Schnelligkeit des postmortalen Glykogenschwundes und den Umstand, daß auch die dem Tode vorausgehende geringe Nahrungsaufnahme den Glykogengehalt der Leber zu beeinträchtigen vermag, ist es natürlich beim diabetischen Menschen recht schwierig, über seinen Glykogenhaushalt präzise Aufschlüsse zu erhalten. Der berühmte Kliniker FRERICHS hat (in zwar sehr direkter aber dennoch wenig nachahmenswerter Weise) seine Neugierde in bezug auf diesen Gegenstand dadurch befriedigt, daß er zwei lebenden Diabetikern durch Punktion Leberstückchen entnahm: eine der Proben enthielt Glykogen.

---

[1]) F. SILBERSTEIN u. Mitarb. (Wien), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 181, S. 327. — KENNACK, LAMBIE and SLATER, Biochem. Journ. 1927, Vol. 21, p. 40. Die Letztgenannten haben auch das Dioxyazeton unwirksam gefunden.

[2]) **Literatur über den Einfluß des Insulins auf das Leberglykogen:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c. S. 44—50, 58—68, 257. — AUBERTIN l. c. p. 232—237.

[3]) Vgl. E. FRANK u. Mitarb., Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 1067.

[4]) Hinsichtlich des Umstandes, daß Diabetiker Lävulose weit leichter, als Glukose, zu Glykogen umzuformen vermögen, ist es sehr lehrreich, daß, wie eine (im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführte) Untersuchung ergeben hat, die durch Phosphorvergiftung geschädigte Kaninchenleber zwischen Dextrose und Lävulose dieselbe Unterscheidung trifft; ein solches Differenziationsvermögen ist also keineswegs ein Vorrecht der Diabetiker. Die Untersuchung des Diastasegehaltes der Leber beim Diabetes hat zu keinen Aufschlüssen geführt. Es taucht aber immer und immer wieder (vgl. S. VISCO, Bologna, Boll. Soc. di Biol. Sperm. 1926, Vol. 1, p. 678) die Behauptung auf, die Insulinwirkung beruhe auf einer Hemmung des diastatischen Fermentes.

Man hätte nun dementsprechend erwarten dürfen, daß im Durchblutungsversuche mit der isolierten Leber Ähnliches zutage treten würde. Das ist aber nicht der Fall. BARRENSCHEEN[1]) hatte in Hofmeisters Laboratorium gezeigt, daß sich nach Pankreasexstirpation bei der Durchblutung der Hundeleber mit dem Blute normaler Tiere kein Glykogenansatz durch Traubenzucker oder Lävulose erzielen läßt. Die Schule von Toronto hat aber auch festgestellt, daß Insulin ohne Wirkung auf die Glykogensynthese in der isolierten Schildkrötenleber ist[3]). Im Laboratorium von Lesser[2]) wurden Rattenlebern außerhalb des Körpers mit Ringerlösung durchspült. Unter normalen Verhältnissen gaben sie dabei unter Glykogenverlust Zucker an die Durchströmungsflüssigkeit ab. Enthält die letztere von vornhinein Zucker, so verschwindet solcher, der aber nicht in Glykogen umgewandelt wird. Setzt man Insulin hinzu, so verschwindet doppelt so viel Zucker, ohne daß aber dabei das Glykogen zunimmt. — Nur in bezug auf die durchblutete Hundeleber liegen positive Angaben hinsichtlich Glykogenzunahme unter Insulinwirkung vor[4]).

Wie schaut nun die Sache beim lebenden Tiere aus?

Da ist z. B. bei Avitaminosen die Fähigkeit der Leber (sowie auch der Muskeln), Glykogen zu speichern, herabgesetzt; nach BICKEL[5]) wird diese Störung durch Insulin behoben.

Beim Phloridzindiabetes (s. Vol. 59) ist, wie wir aus GRAHAM LUSKS Untersuchungen wissen, nicht nur die Kohlehydratverbrennung, sondern auch die Glykogensynthese schwer beeinträchtigt. Unter der Wirkung des Insulins beginnt nicht nur die Kohlehydratverbrennung, sondern auch die Glykogensynthese derart, daß von je 100 Teilen Zuckers, die im Organismus von Mäusen verschwunden sind, 80 verbrannt, 20 aber zu Glykogen synthetisiert worden sind[6]). Auch nach CARL CORI nimmt das Leberglykogen unter Insulinwirkung bei Phloridzinhungertieren schnell zu[7]). — Nach E. FRANK gilt dies auch für normale Hungertiere[8]). — BORNSTEIN kommt, allerdings auf indirektem Wege, zu einem ähnlichen Ergebnisse: auf Grund von Respirationsversuchen an intakten Tieren und der Tatsache, daß Insulin an der durchströmten Leber die Zuckerausschüttung durch Adrenalin hemmt, wurde erschlossen, daß das Insulin in den Prozesse Glykogen $\rightleftarrows$ Zucker eingreift und so den Blutzucker herabsetzt[9]).

Diesen positiven Befunden steht eine gewaltige Literatur negativer Befunde gegenüber. So hat die Schule von Toronto neuerdings sich auf den Standpunkt gestellt, das Insulin bewirke nicht nur keine Anhäufung von Leberglykogen; es bringe es sogar zum Verschwinden[10]). — Die Versuche sind teils an normalen, hungernden und kohlehydratüberschwemmten Tieren in mannigfachster Weise angestellt worden. Die schönsten Versuche sind wohl die an Tieren mit einem abschraubbaren Bauchfenster, wie

---

1) H. K. BARRENSCHEEN, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 58, S. 277.
2) E. C. NOBLE and J. J. R. MACLEOD (Toronto), Journ. of Physiol. 1923, Vol. 58, p. 33.
3) F. BERNHARD (Mannheim), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 157, S. 396.
4) N. BINDI (Padua), Archivo di fisiol. 1925, Vol. 23, p. 99.
5) BICKEL und COLLAZO (Berlin), Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 5.
6) BURN and DALE, Journ. of Physiol. 1924, Vol. 59, p. 164. — BISSINGER und LESSER (Mannheim), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 168, S. 398.
7) C. H. CORI (Buffalo), Journ. of Pharm. 1925, Vol. 25, p. 1.
8) E. FRANK und Mitarb., Klin Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 1067.
9) BORNSTEIN, GRIESBACH und HOLM, Zeitschr. f. exper. Med. 1924, Bd. 43, S. 391,
10) J. J. R. MACLEOD, Lancet 1923, p. 591 u. a. O. — EADIE, MACLEOD and NOBLE, (Amer. Journ of Physiol. 1925, Vol. 72): So fanden sich als Gesamtkohlehydrate in Leber und Muskel (Reduktion nach Hydrolyse und Extraktion mit Alkohol)

bei Normaltieren in der Leber	244	in den Muskeln	162
Insulintieren » » »	207	» » »	126.

sie das Ehepaar CORI und später auch E. LAQUEUR ausgeführt hat, die den Vergleich des Glykogengehaltes derselben Leber zu verschiedenen Zeiten gestatten[1]). Zweifellos wird insbesondere bei hungernden Tieren, aber auch sonst, eine Steigerung der Glykogenbildung oft ganz vermißt[2]). Ebenso zweifellos aber ist es, daß bei reichlich gefütterten Tieren, wie LESSER betont hat, sich eine Glykogenablagerung vollziehen kann. Der Letztgenannte sieht in letzter Linie das Wesen des Diabetes in einer Verlangsamung der Glukoseverbrennung und ihrer Synthese zu Glykogen unter Einwirkung des Insulins[3]).

Und gerade hier dürfte, meiner Empfindung nach (— das englische »I feel« ist für solche Situationen sehr bezeichnend —) der Schwerpunkt liegen. Vielleicht finden die vielen Widersprüche ihre Lösung, wenn wir etwa mit KARL SPIRO annehmen, daß das Insulin auf das zwischen Glykogen und Zucker bestehende Gleichgewicht

$$n\,C_6H_{12}O_6 \rightleftarrows (C_6H_{10}O_5)_n + n\,H_2O$$

einen Einfluß hat. Nach C. CORI (l. c.) vollzieht sich beim Normaltiere eine Glykogensynthese erst dann, wenn der freie Leberzucker das Niveau von 0,35% überschritten hat, beim Insulintier aber wesentlich früher.

Schließlich möchte ich noch die kurze Zusammenfassung dieses Problems von GREVENSTUK und LAQUEUR (l. c. S. 257) anführen: Bei normalen wie hungernden Tieren: Abnahme des Glykogens, auch wenn keine Krämpfe vorher stattfanden. Zunahme des Glykogens hingegen bei pankreasdiabetischen Tieren, aber auch anscheinend bei normalen, wenn gleichzeitig mit dem Insulin Zucker gegeben wird; zugleich Abnahme des freien Zuckers und Auftreten noch nicht näher bekannter kohlehydratartiger Zwischenprodukte.

Einwirkung des Insulins auf den Muskel.

Beklemmend wird das Dunkel, das uns umgibt, sobald wir uns an die Frage heranwagen, in welcher Weise das Insulin den lebenden Muskel beeinflußt. Da wir einerseits wissen, welche gewaltige Rolle die Muskulatur im Kohlehydratstoffwechsel spielt, da wir andererseits nicht zweifeln können, daß der letztere der Oberherrschaft des Pankreashormons unterliegt, so ergibt sich schon aus der Kombination dieser beiden Tatsachen, daß wir in die Tiefe der Muskelrätsel heruntersteigen müssen, wenn wir in das Allerheiligste der Insulinmysterien eindringen wollen. Wenn Sie sich aber von meinen früheren Vorlesungen her noch der grauen Nebel erinnern, von denen das Gebiet der Muskelphysiologie erfüllt ist, so werden Sie sich selbst sagen müssen, daß wir hier einstweilen kein blendendes Licht erwarten dürfen. Ich werde mich nur an die Haupttatsachen halten!

Fürs erste wollen wir uns klarmachen, daß sicherlich auch der diabetische Muskel das in ihm angehäufte Glykogen bei der Arbeit zu verbrauchen vermag. Eigentlich ist das selbstverständlich. Wissen wir doch, welch ausgiebige Muskelarbeit auch Diabetiker zu leisten vermögen. Und dennoch ist diese Tatsache immer wieder geleugnet und dann

---

[1]) C. F. CORI and GERTY CORI, Journ. of Pharm. 1923, Vol. 21, p. 377; 1925, Vol. 24, p. 465, Vol. 25, p. 1, Journ. of. biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 557, 577. — E. LAQUEUR mit GREVENSTUCK, DE JONGH und NEHRING, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163. — Vgl. auch: Ergebn. d. Physiol. Bd 23. S. 46—47.

[2]) So fand CORI nach Zuckerzufuhr bei Ratten die Relation neugebildetes Glykogen: oxydierter Zucker: normal = 1,38, nach Insulin 0,87.

[3]) E. J. LESSER, Krankheitsforschung 1926, Bd. 2, S. 500.

auch wieder bewiesen worden, und zwar sowohl für den Skelettmuskel als für das überlebende Herz; beide sind imstande, aus dem sie durchströmenden Blute Zucker herauszuschöpfen und sei es als Glykogen abzulagern, oder anderweitig zu verarbeiten[1]. Damit steht die Tatsache im Einklange, daß das Insulin unter Umständen den Glykogengehalt der Muskeln zu steigern vermag. Wird z. B. bei einer eviszerierten Katze Hyperglykämie erzeugt, so nimmt das Glykogen in den Muskeln nicht zu; — wohl aber wenn man Insulin einwirken läßt[2]. Ich vermute, daß die Verhältnisse hier nicht viel anders liegen dürften, wie dienigen in der Leber, die wir früher erörtert haben[3].

Als eine Fundamentaltatsache muß hervorgehoben werden, daß die Fähigkeit des Muskels, aus dem Blute Zucker herauszschöpfen, unter der Einwirkung des Insulins eine Verstärkung erfährt. Das ist vielfach nachgewiesen worden, und zwar sowohl für die Muskulatur der Extremitäten[4], als auch am überlebenden Säugetierherzen (wie insbesondere aus Versuchen von MACLEOD, BURN und DALE[5], MANSFELD[6] sowie denjenigen von PESERICO im Laboratorium von CARLO FOÀ klar hervorgeht). So findet beispielsweise der Letztgenannte den stündlichen Zuckerverbrauch pro Gramm Herz

des normalen Kaninchenherzens	ohne Insulin	2,0 mg	— Respirator. Quotient	0,95
» » »	mit »	3,8 »	» »	1,0
» Herzens einer pankreasdiab. Katze	ohne »	1,0 »	» »	0,72
» » » » »	mit »	3,7 »	» »	0,90.

Jetzt tritt aber die große Frage an uns heran: Was geschieht im Muskel mit dem unter Insulinwirkung aus dem Blute verschwundenen Zucker, insoweit er nicht als Glykogen abgelagert wird.

Gewiß kann ein Teil dieses Zuckers verbrannt werden unter Steigerung der Kohlensäureproduktion und des respiratorischen Quotienten[7]. Das ist aber sicherlich nicht die Hauptsache! Es verschwindet viel mehr Zucker als verbrannt wird[8]. Das Insulin ändert auch nicht die Kohlensäureproduktion im Muskelbrei[9]; es ist ohne Einwirkung auf die Wärmeproduktion im isolierten Froschmuskel[10].

Für die Annahme, daß der im Muskel verschwundene Zucker sich etwa in Fett umgewandelt habe, liegt kein Anhaltspunkt vor[7].

---

[1] Arbeiten von MACLEOD und PIERCE, LANDSBERG und MORAWITZ, von STARLING und seiner Schule, FORSCHBACH und SCHÄFER, PARNAS, PESERICO (Arch. di Fisiol. 1925, Vol. 23, p. 488. — Bull. Soc. Biol. Sperim. 1926, Vol. 1, p. 404. — Physiol. Kongr. Stockholm 1926) u. a.

[2] BEST, DALE, HOET, MARKS (London). Physiol. Kongr. Stockholm 1926; Skandin. Arch. 1926, Vol. 49, p. 90. — Proc. Roy. Soc. 1926, Vol. 100, p. 32, 55, 171. Nach den Angaben der englischen Autoren kommt der unter Insulinwirkung aus dem Blute verschwundene Zucker nicht als Laktazidogen zum Vorschein. Seine Menge soll gedeckt sein durch die Summe aus neugebildetem Glykogen und verbranntem Zucker. Unter Insulineinwirkung sinke die Phosphorsäure im Blute ab (z. B. von 6,3 auf 3,9‰ von 9,1 auf 3,1‰). Es spreche dies für eine vorübergehende esterartige Bindung des Zuckers an Phosphorsäure auf seinem Wege zum aufgebauten Glykogen.

[3] Vgl. GREVENSTUK und LAQUEUR l. c. p. 50—51.

[4] In eleganter Weise von CORI (l. c.) durch Vergleich des arteriellen und venösen Blutes.

[5] J. H. BURN und H. H. DALE, Journ. of Physiol. 1924, Vol. 59, p. 164.

[6] G. MANSFELD und E. GEIGER, Arch. f. exper. Pathol. 1925, Bd. 106, S. 277.

[7] PESERICO l. c. [8] BURN and DALE l. c.

[9] TH. BRUGSCH und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 158, S. 144.

[10] AZUMA and HARTREE (Cambridge), Biochemical Journ. 1923, Vol. 17, p. 871.

Einwirkung des Insulins auf die Milchsäurebildung im Organismus.

Da war es denn naheliegend, daß sich der Gedanke aufgedrängt hat, das Insulin wirke vielleicht in der Art, daß der unter seiner Wirkung verschwundene Zucker zu Milchsäure aufgespalten werde. Ich habe Ihnen in der vorigen Vorlesung an der Hand der Schemen von LAQUER, MEYERHOF und von BRUGSCH die Ideen klarzumachen versucht, welche die Milchsäure im Zusammenhange mit dem »Laktazidogen« in den Mittelpunkt der Kohlehydratphysiologie stellen. Sind wir tatsächlich berechtigt oder gar verpflichtet, der Milchsäure auch dementsprechend eine zentrale Stellung im Diabetesprobleme einzuräumen? Wir wollen versuchen, mit uns darüber in nüchterner und unvoreingenommener Weise, so gut es eben geht, ins klare zu kommen.

Bereits vor mehr als einem Jahrzehnte habe ich versucht[1]), mir über diese einschneidende Frage ein eigenes Urteil zu bilden, indem ich das postmortale Milchsäurebildungsvermögen der Muskulatur und Leber normaler, kachektischer und diabetischer Menschen verglichen habe. Dabei ergab es sich, daß die Zuckerüberschwemmung der Organe des diabetischen Organismus keinesfalls eine überreichliche Milchsäurebildung zur Folge hat. Auch muß die Mutmaßung, daß das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung etwa darin gelegen sei, daß der Zuckerabbau bei der Milchsäurestufe stecken bleibe, mit Entschiedenheit zurückgewiesen werden. Dagegen hat man Veranlassung, anzunehmen, daß der diabetischen Stoffwechselstörung eine entschiedene Tendenz innewohne, das Milchsäurebildungsvermögen in der Muskulatur herabzudrücken. Da diese Tendenz aber nicht ausnahmslos zur Geltung kommt, liegt keine Berechtigung vor, die Milchsäurefrage in das Zentrum des ganzen Diabetesproblemes zu rücken.

In Übereinstimmung mit meinen Angaben haben auch kürzlich BEATTIE und MILROY das Milchsäurebildungsvermögen beim Diabetes vermindert gefunden:

	Muskeln normaler Katzen	Muskeln pankreasdiabetischer Katzen
Laktazidogen:	nicht unter 0,18%	unter 0,17%
Milchsäuremaximum	0,5—0,8%	» 0,4 %.

PARNAS hat das Milchsäuremaximum pankreasdiabetischer Frösche normal gefunden.

WACKER und seine Mitarbeiter haben bei mit Insulin getöteten Tieren einen auffallend schnellen Eintritt der Totenstarre, dabei aber abnorm geringe Säurewerte im Muskel-Kochextrakte gefunden (vgl. diesbezügl. Vorl. 19, S. 251!).

Nach BRUGSCH[2]) verschwindet im Organbrei unter Insulineinwirkung Glukose ohne entsprechende Milchsäurebildung. Dabei wäre im Sinne seines Schemas etwa an die Neubildung von Hexosediphosphorsäure (Laktazidogen) zu denken. Dagegen fanden MACLEOD und seine Mitarbeiter eine Abnahme des Laktazidogens im Muskelbrei unter Insulineinwirkung[3]).

Versuche aus BICKELS Laboratorium ergaben unter Insulineinwirkung eine erhebliche Steigerung der portmortalen Milchsäurebildung im Muskelbrei[4]) (nach 2 Stunden bei 35°):

---

[1]) O. v. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69. S. 199. — BEATTIE and MILROY (Belfast), Journ. of Physiol. 1926, Vol. 62, p. 174.

[2]) TH. BRUGSCH, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 137, S. 117. — Nach O. MEYERHOF und TAKANE wurde im Zwerchfell von Ratten, das in Serum suspendiert war, unter Insulineinwirkung vermehrter Kohlehydratverbrauch bei erhöhter Atmung und erhöhtem respiratorischen Quotienten beobachtet (Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 171, S. 403).

[3]) EADIE, MACLEOD and NOBLE (Toronto), Amer. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 72, p. 614. Das Laktazidogen wurde aus der Zunahme anorganischer Phosphorsäure bei Digestion bei 39° und alkalischer Reaktion bestimmt: normal 0,19%, Insulin 0,16%, Insulin + Glukose 0,12%.

[4]) COLLAZO, HÄNDEL und RUBINO (Labor. Bickel), Deutsche med. Wochenschr. 1924, S. 747.

	ohne Insulin	mit Insulin
Meerschweinchen	0,24 %	0,39 %
»	0,22 %	0,33 %
Kaninchen	0,28 %	0,39 %
Hund	0,38 %	0,49 %

Würde das Insulin etwa Zucker einfach zu Milchsäure aufspalten, so müßte man unter seiner Einwirkung eine gewaltige Erhöhung des Milchsäuregehaltes des Blutes erwarten. Tatsächlich aber ist eine solche von der großen Mehrzahl der Untersucher vermißt worden. Daß im Verlaufe der Insulinvergiftung einsetzende Atemnot und Krämpfe die Blutmilchsäure in die Höhe treiben können, ist selbstverständlich[1]). Auch will es nicht viel besagen, wenn man bei zuckerüberschwemmten Tieren nach Insulin viel Milchsäure im Blute finden konnte. Denn schon vor Jahren habe ich gezeigt, daß mannigfache Schädigungen bei zuckerüberschwemmten Tieren (wie z. B. Phosphorvergiftung und Abkühlung) zu einer Milchsäureanhäufung im Organismus führen[2]).

Einer der wichtigsten Fortschritte auf diesem Gebiete, den wir GUSTAV EMBDEN und seinen Mitarbeitern verdanken, ist die Erkenntis des Antagonismus zwischen Milchsäure und den Azetonkörpern. Wird die Leber normaler Hunde ohne Zuckerzusatz einfach durchblutet, so nimmt die Milchsäure nicht zu, wohl aber, wenn man dem Durchblutungsblute Zucker zugesetzt hat. In der Leber diabetischer Hunde findet dagegen keine Milchsäurebildung statt, dafür aber eine beträchtliche Neubildung von Azetonkörpern (s. u. Vorl. 66). Die Milchsäure wird durch die Azetonkörper zurückgedrängt und umgekehrt. Kohlehydratabbau zu Milchsäure einerseits, Abbau von hohen Fettsäuren zu Azetonkörpern andererseits alternieren offenbar je nach Umständen[3]). Da nun tausendfältige Erfahrung lehrt, daß Insulin seinerseits die Azetonkörper zurückgedrängt, wird man schwerlich mit der Annahme fehlgehen, daß der diabetischen Stoffwechselstörung eine gewisse Tendenz innewohnt, die Milchsäurebildung im Organismus zurückzudrängen; dem Insulin aber die umgekehrte Tendenz — eine Tendenz die allerdings nur dort wird zur Geltung kommen können, wo die entsprechenden Vorbedingungen, insbesondere die Vorstufen der Milchsäure, ausreichend vorhanden sind.

Wir haben keinen Grund daran zu zweifeln, daß das Insulin irgendwie und irgendwo in die Kette geheimnisvollen Geschehens eingreift, welche Auf- und Abbau von Glykogen, Zucker und Hexosediphosphorsäure (s. Vorl. 56) umschlingt. Daß der Zucker von Insulin nicht einfach zu Milchsäure aufgespalten werde, ist sicher. Näheres über diese dunklen Vorgänge vermögen wir aber vorläufig kaum zu sagen. — Doch werden wir noch später (Vorl. 60, 61 und 62) Gelegenheit haben, auf das Milchsäureproblem zurückzukommen und unseren Einblick in dasselbe etwas zu vertiefen.

---

[1]) C. und G. CORI l. c. — H. BAUR und Mitarb. (München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 141, S. 68. — J. A COLLAZO und J. LEWICKY, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 158, S. 136; Deutsche med. Wochenschr. 1925, S. 600. — B. MENDEL, W. ENGEL und INGEBORG GOLDSCHEIDER, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 17. Positive Befunde betreffend den Anstieg der Milchsäure im Blute nach Insulin von KATAYAMA und KILLIAN (New-York), Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 71, p. 707.

[2]) O. v. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 131 und 156; Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25.

[3]) G. EMBDEN und S. ISAAC, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907, Bd. 99.

Einfluß des Insulins auf die Blutglykolyse.

Was die sehr viel bearbeitete Frage des fördernden Einflusses des Insulins auf die Blutglykolyse betrifft[1]), liegen eine Anzahl positiver, aber eine noch größere Zahl negativer Befunde vor. Letztere dürften mehr Vertrauen verdienen. GREVENSTUK und LAQUEUR fällen diesbezüglich ein recht scharfes Urteil: »Die völlig negativen Ergebnisse hinsichtlich eines Einflusses von reinem Insulin auf reine Glykolyse in vitro bei Beachtung von Sterilität müssen ganz besonders betont werden, weil immer wieder von Zeit zu Zeit irreführende Berichte kommen, man könne die Stärke eines Insulinpräparates an der Menge verschwundener Glukose messen. Unseres Erachtens kann man aus der Propagierung solcher Versuche nur die Höhe der Unkenntnis der Verfechter, bzw. die Größe der Unsauberkeit beim Arbeiten erschließen.«

Auch bei aseptischer postmortaler Organglykolyse hat AUBERTIN keine merklichen Unterschiede zwischen normalen und pankreasdiabetischen Tieren erzielt.

CARL NEUBERGS und seiner Mitarbeiter interessante Entdeckung, derzufolge im Brei einer insulinbehandelten Leber mit dem Abfangeverfahren durch Kalziumsulfit vermehrte Bildung von Azetaldehyd nachgewiesen werden kann, ist von vielen Seiten bestätigt worden[2]).

Zucker-Äquivalent des Insulins.

Versuche von FRANK N. ALLAN in Toronto haben zur Aufstellung des Begriffes des »Zuckeräquivalentes« des Insulins geführt. Durch Versuche an pankreaslosen Hunden wurde die Anzahl Gramm Glukose ermittelt, die unter Einwirkung einer Einheit Insulin umgesetzt und vor der Ausscheidung durch den Harn gerettet worden sind. Es war dies keine konstante Größe, — sie schwankte vielmehr zwischen 2—8 g. Wurde bei gleichbleibender Insulinmenge mehr Kohlehydrat eingeführt, so wurden auch mehr davon umgesetzt: z. B. bei Einfuhr von 150 g Rohrzucker wurde 8 g Glukose pro Insulineinheit umgesetzt, nach Einfuhr von 50 g aber nur etwa $2^1/_2$ g. Die graphische Aufzeichnung der verwerteten Zuckermengen als Funktion der Zahl von Insulineinheiten ergab keine lineare, sondern eine etwa logarithmisch verlaufende Kurve. Mit steigender Insulindosis wurde das Glukoseäquivalent immer kleiner, z. B. nach 4, 8, 12 Einheiten wurde 82, 100, 111 g Zucker umgesetzt. Bei der Eichung von Insulinlösungen müssen derartige Dinge natürlich berücksichtigt werden[3]).

Otto Loewis Insulinversuche Glukämie.

Ich möchte diese Vorlesung, die an Ihr Aufnahmsvermögen sicherlich besonders hohe Anforderungen gestellt hat, nicht abschließen, ohne Ihre Aufmerksamkeit noch auf die orginellen und vielversprechenden Insulinversuche von OTTO LOEWI in Graz gelenkt zu haben. Es hat sich ergeben, daß Glukose, die zu einer Aufschwemmung von Gefäßbrei oder zu Fluornatriumblut hinzugefügt wurde, von den zelligen Strukturen unter Insulineinwirkung wesentlich stärker gebunden wird. Aus dia-

---

[1]) **Literatur über Einfluß des Insulins auf die Blutglykolyse:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c. 58—65, 94—98. — AUBERTIN l. c. p. 246—249. Vgl. auch: O. KAUFMANN-COSLA et J. ROCHE, Bull. Soc. Chim. Biol. 1926, Vol. 8, p. 636. — SYBANDRY, Nederl. Tydschr. 1926, Vol. 70, p. 632; Ronas Ber. 1926, Bd. 36, S 300.

[2]) C NEUBERG, A. GOTTSCHALK und H. STRAUSS, Deutsche med. Wochenschr. 1923. — E. TOENNEISEN (Erlangen). Zeitschr f. physiol Chemie 1924, Bd. 133, S. 158. — SUPNIEWSKI, GEE and CHAIKOFF Toronto), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 13, 151.

[3]) F. N. ALLAN (Toronto), Amer. Journ. of Physiol. 1924, Vol. 67, p. 275; 1925, Vol. 71, p. 472 — Die Verhältnisse werden durch den »Staubschen Effekt« weiter kompliziert. Ein Tier soll auf wiederholte Beibringung einer großen Zuckerdosis mit einer geringeren Hyperglykämie reagieren, angeblich weil sich das Pankreas gegen eine solche durch vermehrte Insulinsekretion zur Wehr setzt. Ausführliches über die Resorption von Zuckerlösungen bei intraperitonealer und intravenöser Verabreichung sowie bei Organperfusion unter Einwirkung des Insulins siehe AUBERTIN l. c. p. 249 bis 260.

betischem Plasma fixieren sowohl die Erythrozyten, als auch eine perfundierte Froschleber weniger Glukose als aus normalem Plasma. Durch Insulinzusatz wird die Zuckerfixation erhöht. Vielleicht ist eine derartige veränderte Bindung von Zucker an Zellen und Strukturen die primäre Ursache der Änderung des Kohlehydratstoffwechsels durch Mangel bzw. durch Überschuß an Insulin. O. LOEWI vermutet, der Diabetes könnte darauf beruhen, daß der Organismus einen Hemmungskörper für die Bindung von Zucker an Zellen, einen Insulinantagonisten, produziert. Ein solcher tritt auch beim Adrenalindiabetes auf und könnte den Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin erklären[1]).

Dieser Hemmungskörper, der als »Glukämin« bezeichnet wird, ist in absolutem Alkohol löslich und dialysabel, was seine Abtrennung vom Insulin gestattet. Der Sekretionsort desselben scheint die Leber zu sein. Die Sekretion wird nach O. LOEWI durch sympathische Reize, wie Adrenalin und Zuckerstich ausgelöst (Ergotamin wirkt antagonistisch), ferner reflektorisch durch perorale (nicht aber subkutane) Glukosezufuhr; sie tritt ferner im Diabetes und nach Pankreasexstirpation in Aktion. Als Testobjekt für das Vorhandensein von Glukämin wird die Verminderung des Aufnahmsvermögens menschlicher Erythrozyten für Glukose benutzt (etwa 1% Glukose aus Serum oder physiologischer Kochsalzlösung). Ein weiteres Testobjekt bildet die Froschleber, die unter Einwirkung des Glukämins ein vermindertes Aufnahmevermögen von Glukose, bzw. eine gesteigerte Abgabe von Zucker an Ringer aufweist[2]). Die durchströmte Froschleber nimmt aus normalem, nicht aber aus diabetischem Blute Zucker auf. Glukämin und Insulin sind Antagonisten, insofern Insulin die Bindung von Zucker an Strukturen steigert, Glukämin dagegen sie hemmt. Als Arbeitshypothese hat O. LOEWI die Vermutung ausgesprochen, eine Störung der Leberfunktion sei das primäre, die Pankreasinsuffizienz dagegen das sekundäre beim Diabetes[3]).

---

[1]) O. LOEWI mit HÄUSLER, GEIGER, DIETRICH, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 238, 424; 1926, Bd. 213, S. 602; Bd. 214, S. 370. 675; Bd. 215, S. 78. — Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 1074; 1927, S 856. Nach PICO und NEYZETE (Buenos-Ayres, C. R. Soc. de Biol. 1925. Vol. 92, p. 905) dialysiert aus einer Mischung von Serum + Glukose bei Gegenwart von Insulin Zucker etwas schneller heraus. Phosphat + Insulin soll noch wirksamer sein. — Vgl. auch bezüglich Permeabilitätstheorie des Diabetes: E. WIECHMANN, Köln und VEGA (Spanisch) Ronas Ber. 1926, Bd. 36, 301. — Bezüglich Wirkung des Insulins auf die Durchgängigkeit der Erythrozyten liegen auch Beobachtungen von BICKEL und KAUFMANN, MENDEL, sowie von ENGEL und GOLDSCHEIDER vor.

[2]) BISSINGER (Labor. von Lesser, Mannheim, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 229) bestätigt die Befunde O. LOEWIS und seiner Mitarbeiter, gibt aber für dieselben eine abweichende Erklärung: Es handle sich bei der Glukäminwirkung um keine gehemmte Zuckeraufnahme oder Permeabilitätsänderung. Vielmehr enthalte das diabetische Serum Stoffe, welche den Gehalt der Froschleber an freiem Gewebszucker erhöhen und dadurch eine Verkleinerung des Diffusionsgefälles herbeiführen. Dagegen schließt sich T. KUROKAWA (Sendai, Tohoku Journ. of exper. Med. 1926, Vol. 8, p. 54) im wesentlichen der Auffassung O. LOEWI in bezug auf die verminderte Fähigkeit diabetischer Gewebszellen, Zucker zu fixieren, an.

[3]) O. LOEWI, Refer. Kongr. f. Verdauungs- u. Stoffwkr. Wien 7. Oktober 1927.

LVIII. Vorlesung.

Pankreasdiabetes und Insulin.

II.

Eiweißzerfall im Diabetes und unter Insulinwirkung.

Wenn wir nun über den Ablauf der Stoffwechselvorgänge beim Diabetes einigermaßen ins klare kommen wollen, müssen wir uns vor allem vergegenwärtigen, was wir über den Eiweißzerfall bei dieser Anomalie wissen. Während, wie wir gesehen haben, beim Pankreasdiabetes der Hunde der Gewebseiweißzerfall bedeutend gesteigert erscheint, verläuft bei schweren Fällen von Diabetes mellitus (wie Stoffwechseluntersuchungen von Falta und Gigon[1]) ergeben haben), die Eiweißzersetzung nicht schneller, ja in einzelnen Fällen sogar langsamer, als bei normalen Individuen, die unter den gleichen Ernährungsbedingungen untersucht worden waren. Es ist dies um so auffallender, als doch der Diabetiker sicherlich über einen wesentlich geringeren Vorrat an Reservekohlehydrat verfügt und der mit dem Harne ausgeschiedene Zuckeranteil ja der Verbrennung entgeht, daher nicht eiweißsparend wirken kann. Der Ausfall wird anscheinend durch reichlich aufgenommenes Nahrungseiweiß nach Möglichkeit kompensiert. Daß der in Eiweißkörpern etwa enthaltene Kohlehydratkomplex (Glukosamin) für die Zuckerbildung im Organismus nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, hat sich (ebenso wie für andere Glukosurieformen) auch für den menschlichen Diabetes ergeben[2]).

Falta[3]) hat seinen Berechnungen den »Ausscheidungskoeffizienten«, d. h. das Verhältnis der Zuckerausscheidung D zum Zuckerwert des umgesetzten Materiales zugrunde gelegt. Er berechnet denselben nach der Formel $q = \frac{D}{5N + K}$, wo N die Menge des Harnstickstoffes, K die Kohlehydratmenge der aufgenommenen Nahrung bedeutet. Dieser Berechnungsweise liegt Rubners Annahme zugrunde, derzufolge, je einem Gramm umgesetzten Eiweißstickstoffes entsprechend, im Maximum je 5 g Zucker entstehen können (das würde also für 100 g Eiweiß einen Zuckerwert von rund $16 \times 5 = 80$ g Dextrose bedeuten).

Daß ein gutes Brennmaterial, wie der Alkohol, den Eiweißbestand zu schonen und die Zuckerausscheidung bei Diabetikern unter Umständen herabzumindern vermag[4]), ist ebenso leicht verständlich, wie, daß ein den Gewebszerfall begünstigender

---

[1]) W. Falta und A. Gigon (Klin. W. His, Basel und C. v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 65, S. 3/4.

[2]) Vgl. E. Thermann (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. 1905, Bd. 17, S. 1.

[3]) W. Falta und J. H. Whitney (Klin. v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 65, S. 5/6.

[4]) H. Benedikt und B. Török, Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 60, S. 329.

Eingriff, wie die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen, die Glukosurie im Diabetes steigert[1]).

Aus Untersuchungen von F. M. ALLEN und JOSLIN an Patienten, die auf ein Eiweißminimum gesetzt worden waren, ergibt sich, daß der diabetische Organismus sich einer stark verminderten Eiweißzufuhr auffallend gut anpaßt, ohne daß eine Störung des N-Gleichgewichtes zu erfolgen braucht.

Aus der umfangreichen Literatur über die Einwirkung des Insulins auf den Eiweißstoffwechsel[2]) geht klar hervor, daß, wenn nicht immer beim normalen, so doch beim phloridzin- oder pankreasdiabetischen Tiere das Insulin den Eiweißzerfall einzuschränken vermag. Das gleiche gilt für den diabetischen Menschen. Der Grund ist leicht verständlich: Es schont den Eiweißbestand des Organismus, indem es den Verbrauch von Kohlehydraten ermöglicht.

Unter Umständen scheinen bei Diabetikern Aminosäuren in vermehrter Menge in den Harn überzutreten; doch ist darüber wenig Sicheres bekannt[3]).

Dort, wo beim Pankreasdiabetes gleichzeitig mit gesteigertem Eiweißzerfall eine mäßige Mehrausscheidung von Aminosäuren beobachtet worden ist, konnte sie durch Insulin nur wenig beeinflußt werden[4]). Dagegen scheint die Ausscheidung von Kreatinin im Harn, entsprechend der Einschränkung der Gewebseinschmelzung, beträchtlich herabgesetzt zu werden[5]). Bei schweren Diabetikern kann, auch bei fleischfreier Nahrung, eine Mehrausscheidung von Kreatin erfolgen[6]). (Vgl. Vorl. 48!)

Fettstoffwechsel und Lipämie beim Diabetes.

Während also, dem Gesagten zufolge, der toxische Eiweißzerfall beim menschlichen Diabetes bis zu einem gewissen Grade in den Hintergrund tritt, beherrscht der Fettzerfall vielfach die Situation. Es ist dies, im Grunde genommen, insofern leicht verständlich, als wir uns sagen müssen, daß der Organismus seinen notwendigen Energiebedarf ja schließlich aus irgendeiner Quelle decken wird; wenn der Zucker unverbrannt ausgeschieden, das Gewebseiweiß geschont wird, und das Nahrungseiweiß nicht ausreicht, bleibt dem Organismus eben nichts übrig, als seine Fettdepots anzugreifen. Manche Autoren sind geneigt, wie wir bereits früher (Vorl. 56) gehört haben, beim schweren Diabetes eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen[7]).

Hier möchte ich den Zusammenhang zwischen Fettsucht und Diabetes auch kurz berühren. Es ist in der Literatur vielfach von einem »lipogenen Diabetes« (Diabète gras der Franzosen) die Rede. Sehr ansprechend ist die von C. v. NOORDEN[8]) seinerzeit entwickelte Vorstellung, derzufolge es eine Form von maskiertem Diabetes gibt, wo der Zucker noch nicht im Harne zur Ausscheidung gelangt, trotzdem die Fähigkeit der Zuckerverbrennung abgenommen hat; der überschüssige

---

1) P. MENETRIER und A. TOURAINE, Arch. maladies du coeur 1910, Vol. 3, p. 641.

2) **Literatur über Einwirkung des Insulins auf den Eiweißstoffwechsel.** AUBERTIN l. c. p. 176—180. — Bezüglich Verhaltens N-haltiger Harnbestandteile im Diabetes vgl. NOORDEN und ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl., 1927, S. 167—169, 176—180.

3) P. BERGELL und F. BLUMENTHAL, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906. Bd. 2, S. 413: L. MOHR, ebenda 1906, Bd. 2, S. 665. — GALAMBOS und BÉLA TAUSZ (Klinik Korányi).

4) M. v. FALKENHAUSEN (Breslau), Arch. f. exper. Pathol. 1925, Bd. 109, S. 249.

5) ANNA KUDRGAWZEWA (Charkow), Zeitschr. f. exper. Med. 1924, Bd. 44, S. 313.

6) BÜRGER und MACHWITZ.

7) Vgl. auch E. GRAFE und CH. G. L. WOLF (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 107, S. 201.

8) C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs. 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 25—26.

Zucker wird in solchen Fällen zu Fett umgewandelt und als solches abgelagert. Eine derartige »diabetogene Fettsucht« kann sich dann, wenn sich Glukosurie hinzugesellt, zu dem gewöhnlichen Diabetes der Fettleibigen und schließlich auch zu einem schweren Diabetes, der mit fortschreitender Abmagerung einhergeht, umgestalten.

Im Gegensatze zu einer derartigen Auffassung stellt GEELMUYDEN (l. c., Vorl. 56) sich vor, dass eine der Hauptaufgaben des Pankreashormons eben darin bestehe, die Umwandlung von Zucker in Fett zu begünstigen. Im Diabetes soll diese Umwandlung eben gestört sein und der Zucker sich infolgedessen im Organismus anhäufen. — Überdies aber nimmt der Genannte auch eine Zuckerbildung aus Fett[1]) an. Ich habe Ihnen dies bereits bei früherer Gelegenheit (Vorl. 56) ausführlich auseinandergesetzt. Diese Annahme wird vor allem auf die Tatsache gestützt, daß die Zuckerbildung beim schweren Diabetiker nicht etwa aufhört, wenn die Kost völlig kohlehydratfrei ist. Dieser Zucker kann nur aus Eiweiß oder Fett stammen und es wird eben behauptet, daß das Eiweiß unter Umständen für die großen Zuckermengen, die zur Ausscheidung gelangen, nicht aufkommen kann.

Im Anschlusse an die beim Diabetes beobachteten Störungen des Fettstoffwechsels, bietet die diabetische Lipämie[2]) ein besonderes Interesse. Während der Gehalt des Blutplasmas an fettartigen Substanzen unter normalen Verhältnissen kaum mehr als ein Prozent zu betragen pflegt, kann derselbe beim Diabetes auf ein Vielfaches dieses Wertes ansteigen. Es sind Fälle bekannt, wo das Aderlaßblut wie Milchschokolade aussah[3]) und wo bei der Obduktion die Blutgefäße wie weißliche Stränge erschienen. In einem Falle bestand das Blut zu mehr als einem Viertel aus Ätherextrakt[4]). Zuweilen ist das Fett in annähernd normaler Menge vorhanden, das Cholesterin und Lezithin dagegen auf ein Vielfaches vermehrt[5]). Worauf die Lipämie eigentlich beruht, vermag ich Ihnen nicht zu sagen. Der Umstand, daß sie vielfach der Azidose parallel geht und insbesondere im Koma sich auffällig bemerkbar macht, deutet wohl auf ihre Beziehung zur Gewebseinschmelzung, insbesondere zur Mobilisierung des Fettdepots hin. Man hat früher eine Verminderung des lipolytischen Vermögens des Blutes in den Vordergrund gestellt. Doch haben unsere Vorstellungen über eine solche neuerer Zeit eine wesentliche Abänderung erfahren, insofern man (wie ich Ihnen in einer späteren Vorlesung genauer auseinandersetzen werde), erkannt hat, daß die vermeintliche Fettzerstörung im Blute nichts anderes war, als eine Fettmaskierung. Man wird daher auch Angaben, denen zufolge fettüberladenes diabetisches Blut, wenn man ihm normales

---

[1]) Auch BRUGSCH (Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 151, S. 203 und 318) hat (ob mit Recht, weiß ich nicht) auf Zuckerbildung aus Fett geschlossen, wenn er in einer Aufschwemmung von Meerschweinchenleber unter Insulineinwirkung ein Sinken des respiratorischen Koeffizienten $\frac{CO_2}{O_2}$ und ein Steigen des O_2-Verbrauches bemerkt hat. Bei der Umwandlung von CH_2—CH_2— ... Ketten in CH.OH)—CH.OH— ... Ketten müßte tatsächlich Sauerstoff kleben bleiben, ohne als CO_2 zum Vorschein zu kommen.

[2]) **Literatur über diabetische Lipämie:** C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1907, Bd. 2, 102—104. 135.

[3]) E. NEISSER und E. DERLIN, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 51, S. 428.

[4]) C. FRUGONI und G. MARCHETTI (Florenz), Berlin. klin. Wochenschr. 1908, S. 1844.

[5]) G. KLEMPERER und H. UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61, S. 145.

Blut beimischte, eine Abnahme seines Fettgehaltes zeigen sollte, mit begründetem Mißtrauen aufnehmen müssen. Man hat die großen Verschiebungen, welche physikalisch-chemische Adsorptionserscheinungen in kolloidalen Systemen herbeizuführen geeignet sind, früher eben nicht ausreichend gekannt und eingeschätzt.

Interessant ist beispielsweise ein von französischen Autoren berichteter Fall von diabetischer Lipämie, bei dem das Blut derart mit Fett überladen war, daß ein entleerter Tropfen sich innerhalb einiger Minuten mit einer Oberflächenhaut von talgartigem Aussehen überzog. Die Analyse ergab 0,17 % Zucker, 8,2 % Fett und 0,97 % Cholesterin. Unter längerer Insulinbehandlung besserte sich der Allgemeinzustand. Der Blutzucker sank auf 0,11 %, das Fett auf 1 %, das Cholesterin auf 0,29 % ab[1]).

Wie bekannt, wird das klinische Bild der diabetischen Stoffwechselstörung vielfach von der Entstehung der Azetonkörper beherrscht, welche dem Abbau hoher Fettsäuren entstammen und deren Anhäufung im Organismus schließlich das gefürchtete Coma diabeticum herbeiführen kann. Von diesem großen und wichtigen Erscheinungskomplexe soll aber erst später (Vorl. 66) ausführlich und im Zusammenhange die Rede sein.

Wie beeinflußt nun das Insulin den Fettstoffwechsel?

Es drückt die diabetische Lipämie und Hypercholesterinämie herab, ebenso wie die Bildung und Anhäufung der Azetonkörper im Organismus; Lipämie und Glykämie pflegen eng verknüpft zu sein. Wir haben schon früher vom Antagonismus zwischen Glykogen- und Fettanhäufung, sowie von der damit zusammenhängenden Milchsäure- und Azetonkörperbildung in der Leber gehört. Auch hier wird wohl die Insulinwirkung einsetzen. Wie diese Dinge freilich zusammenhängen, vermögen wir heute schwerlich zu sagen. Manche Autoren stellen sich vor, daß »die Fette an der Flamme der Kohlehydrate im Organismus verbrennen« und daß, wenn sich beim Diabetes der Zucker im Blute anhäuft, diese Flamme eben angefacht wird und die Fette allzureichlich verbrennen. Sie wollen so die Tatsache erklären, daß in den späteren Stadien des schweren Diabetes Fettschwund und hochgradige Abmagerung regelmäßig in Erscheinung treten. — Bei dezerebrierten Katzen hat man bei Insulinhypoglykämie das Leber- und Muskelfett um etwa 10 % abnehmen gesehen, was anscheinend damit zusammenhängt, daß das Fett von Glykogen verdrängt wird[2]).

Es ist ohne weiteres verständlich, warum pankreaslose Hunde, wenn sie fett sind, das Weglassen von Insulin schlechter vertragen, als magere; sie reagieren darauf eben mit dem Auftreten von Azetonkörpern, die dem Fettzerfalle entstammen[3]).

Bei fettreicher, kohlehydratfreier Diät ist Insulin weniger wirksam, als bei kohlehydratreicher Diät[4]). Man muß bei der Diät von Diabetikern, die mit Insulin behandelt werden, darauf Rücksicht nehmen[5]).

Insulingaben, die bei Ratten nach Körnerfutter krampferregend wirken, vermögen bei stark mit Fett ernährten Ratten keine hypoglykämischen Krämpfe mehr zu erzeugen[6]).

---

[1]) CHAUFFARD, BRODIN, YOVANOWITCH, La Clinique, 1925, p. 126.

[2]) H. S RAPER and E C. SMITH, Journ of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 41. — Bei Mäusen wurde allerdings kein Einfluß des Insulins auf den Gesamtkohlehydratgehalt gefunden.

[3]) J. J. MACLEOD und Mitarb., Amer. Journ. of Physiol. 1926, Vol. 74, p. 36.

[4]) BAINBRIDGE, Journ. of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 293.

[5]) Untersuchungen von ALLEN und Mitarb.

[6]) E. ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Pflügers Arch. 1924, Bd. 203, S. 430.

Einwirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt.

Auch der Wasserhaushalt[1]) wird vom Insulin kräftig beeinflußt. Häufig sieht man unter seiner Einwirkung parallel mit der Abnahme der Glukosurie auch eine Abnahme der Polyurie. Häufig stellt sich auch eine Hydrämie ein (zuweilen allerdings auch das Gegenteil). Manchmal treten bei der Insulinbehandlung weiterhin Ödeme, insbesondere an den unteren Extremitäten auf, welche bei Unterbrechung der Behandlung bzw. bei chlorarmer Diät meist schnell schwinden. Man hat gelegentlich beobachtet, daß ein Kranker unter Insulinbehandlung 6 kg an Gewicht zugenommen hat. So war z. B. bei Mastkuren mit Insulin die Wasserdurchtränkung der Gewebe auffällig[2]). Derartige allzu schnelle Gewichtszunahmen sind vielfach auf Wasserretention zu beziehen, die in ausgiebigem Umfange vorhanden sein kann, auch ohne sich durch das Auftreten von Ödemen auffällig zu machen.

Gas- und Energiewechsel im Diabetes und unter Insulineinwirkung.

Wir haben uns jetzt noch mit einer recht heiklen Frage zu befassen: der Frage des Gas- und Energiewechsels im Diabetes und unter Insulinwirkung.

Daß von einer allgemeinen Herabminderung oxydativer Vorgänge im diabetischen Organismus keine Rede sein kann, ist frühzeitig erkannt worden. Zahlreiche Respirationsversuche, wie sie zuerst von PETTENKOFER und VOIT, dann von anderen Untersuchern ausgeführt worden sind[3]), haben bei Diabetikern entweder normale Verhältnisse, oder aber einen merklich erhöhten Sauerstoffverbrauch ergeben, wie ein solcher auch bei pankreasdiabetischen Tieren beobachtet wird und vermutlich als eine indirekte Folge von durch den Zucker und die Azetonkörper ausgelösten Reizwirkungen aufzufassen ist[4]).

Die Forschungen des hervorragenden amerikanischen Stoffwechselphysiologen FRANCIS G. BENEDICT[5]) lassen keinen Zweifel darüber zu, daß beim schweren menschlichen Diabetes der Stoffwechsel um 15—20% gesteigert sein kann[6]).

Dabei scheint fast reines Fett verbrannt zu werden. Zum mindesten stellt sich der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O_2}$ auf etwa 0,74 ein. (Die Verbrennung reinen Fettes erfordert den Quotienten 0,70). — Während

---

1) **Literatur über die Einwirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt:** AUBERTIN l. c. p. 214—218. — **Literatur über Wasserstoffwechsel im Diabetes** (Polyurie, Haferödeme) NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankh. 8. Aufl. 1927, S. 170—175.

2) E. FRANK (Breslau), Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 6.

3) LEO, KATZENSTEIN, WEINTRAUD und LAVES, MAGNUS-LEVY, MOHR. **Literatur:** A. JAQUET, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 I, S. 555—556. — UMBER, Lehrb. d. Ernähr. 1909, S. 171.

4) W. FALTA (Labor. von Benedict, Boston), Wiener klin. Wochenschr. 1909 S. 595.

5) Gemeinsam mit JOSLIN.

6) Demgegenüber ist die Wärmeproduktion bei pankreasdiabetischen Hunden von mehreren Beobachtern (MURLIN und KRAMER, F. G. BENEDICT und JOSLIN, HÉDON) um 30—50% vermindert, gefunden worden. — C. v. NOORDEN und ISAAK (Zuckerkrankh. 8. Aufl. 1927, S. 165), äußern sich in folgender Art: »Verminderung des Energieumsatzes bei Zuckerkranken wurde durch die grundlegenden Arbeiten von B. NAUNYN und W. WEINTRAUD bekannt. Sie zeigten, daß Schwerdiabetiker manchmal bei verhältnismäßig geringen Eiweißgaben nicht nur ihr Gewicht behaupteten, sondern sogar langsam zunahmen, trotzdem ihre Gesamtkalorienzufuhr hinter dem für gesunde Personen veranschlagten Bedarf zurückstand ... Es tritt bei chronischer Unterernährung Zuckerkranker gleichsam eine Anpassung des Stoffumsatzes an die Diaeta parca ein.... Der Stoffumsatz senkt sich bis 36% unter den normalen Durchschnitt (GEPHARDT, AUB, DU BOIS und GR. LUCK). Man darf darin aber keine Eigentümlichkeit des diabetischen Stoffwechsels sehen . . Es ist eine Folge der Unterernährung.«

(nach BERNSTEIN und FALTA[1])) beim normalen Menschen Amylazeenkost sofort (infolge Kohlehydratverbrennung) den Quotienten ansteigen und sich der Einheit nähern läßt, gelingt dies beim schweren Diabetiker nicht. Wohl aber schränkt eine solche Kost die Eiweißzersetzung ein, was sich in einer verminderten Wärmebildung kenntlich macht. Eine krankhafte Steigerung der letzteren sei aber nicht für den Diabetes charakteristisch[1]). Wie schon erwähnt, hat die außerordentlich niedrige Einstellung des respiratorischen Quotienten auf 0,7—0,6, wie sie gelegentlich beim schweren Diabetes beobachtet worden ist, der Vorstellung einer Zuckerbildung aus Fett Vorschub geleistet (s. o. Vorl. 56).

Was den Energiewechsel bei pankreasdiabetischen Hunden betrifft, hat z. B. VERZÁR beobachtet, daß (während bei einem normalen Tiere intravenöse Injektion von Traubenzucker eine sofortige Erhöhung des respiratorischen Quotienten zur Folge hat, zum Zeichen, daß der Zucker verbrannt wird), auf der Höhe des Pankreasdiabetes jedes Zeichen einer Zuckerverbrennung ausbleiben kann. Wenn auch diabetische Organe Glukose noch irgendwie verbrauchen, so ist doch jedenfalls das Vermögen, sie bis zu Kohlensäure abzubauen, abhanden gekommen. Wie Respirationsversuche lehren, kann zu einer Zeit, wo das Vermögen, Glukose zu verbrennen, bereits verloren gegangen ist, noch die Fähigkeit erhalten sein, Lävulose zu verarbeiten. Doch schließlich kann auch dieses Vermögen abhanden kommen[2]).

Weniger klar und einfach läßt sich die Frage beantworten, in welcher Weise denn das Insulin den Gas- und Wärmehaushalt eigentlich beeinflußt.

Die Schule von Toronto hat von vornherein auf das Vermögen des Insulins hingewiesen, die durch den Diabetes verminderte Fähigkeit der Zuckerverbrenunng wieder herzustellen. So hat z. B. MACLEOD bei einem schweren Diabetiker unter Insulineinwirkung einen Anstieg des R. Q. von 0,75 auf 0,94 beobachtet[3]). Auch KROGH, MINKOWSKI, DALE[4]) sowie die Schule von Rochester[5]) haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Es kann allem Anscheine nach unter Einwirkung des Insulins wirklich eine Umstellung des Stoffwechsels von Fett auf Kohlehydratverbrauch erfolgen.

Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß Bedenken dagegen erhoben werden, die Erhöhung des R. Q. ohne weiteres als Ausdruck einer gesteigerten Kohlehydratverbrennung zu betrachten. Eine »Verfälschung des respiratorischen Quotienten« soll nämlich dadurch zustande kommen, daß bei der Insulinvergiftung Azidose eintreten kann, Kohlensäure durch die angehäufte Säure ausgetrieben und dadurch der Zähler des Bruches $\frac{CO_2}{O_2}$ vergrößert wird[6]).

Interessant ist die Beobachtung, daß Eiweißabbauprodukte die Insulinwirkung anscheinend antagonistisch zu beeinflussen vermögen. Bei Ratten wurde unter Einwirkung einer kleinen Insulinmenge ein Anstieg des R. Q. von 0,7 bis 0,9 auf 0,9 bis 1,15 innerhalb 2 Stunden beobachtet. In der 3.—5. Stunde erfolgte aber

[1]) BERNSTEIN und FALTA, Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121 und 1918, Bd. 127. — Vgl. auch JOHANSSON, Skandin. Arch. 1908, Bd. 16 und 1909, Bd. 21.

[2]) F. VERZÁR, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 66, S. 48 und 75 und frühere Arbeiten mit v. FEJER und KRAUSS.

[3]) Nach DUSSER DE BARENNE und BURGER (Zwaardemakers Labor. Arb. 1927, Teil 7, S. 186) steigt bei dezerebrierten hungernden Katzen der R. Q. unter Insulineinwirkung meist sogar über 1,0.

[4]) H. H. DALE, Lancet 1923, Vol. 204, p. 989.

[5]) HAWLEY und MURLIN (Rochester), Proc. Soc. exp. Med. 1925, Vol. 23, p. 130.

[6]) BAUR und KUHN (München), Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49.

ein jäher Abfall des R. Q. bis auf 0,7. — Waren aber die Versuchstiere vor Insulindarreichung eiweißreich gefüttert worden, so erschien die Wirkung auf den Stoffwechsel gehemmt und die Hypoglykämie mit ihren Begleiterscheinungen konnte ausbleiben (Wirkung der Aminosäuren?)[1]).

Zahlreiche Autoren haben nach Insulin Tendenz zur Herabdrückung der Temperatur bei künstlichem Fieber und fiebernden Tuberkulosen u. dgl. bemerkt. Auch vermochte das Insulin einer temperatursteigenden Wirkung von Adrenalin und Thyreoideaextrakten entgegenzuwirken[2]).

Nach kritischer Erörterung der umfangreichen Literatur sind GREVENSTUK und LAQUEUR[3]) zu folgenden Schlußfolgerungen gelangt: Bei diabetischen Individuen (Menschen wie Tieren) ist eine vermehrte Kohlehydrat-Verbrennung unter Einwirkung des Insulins anzunehmen. Das gilt aber nicht ohneweiteres für normale Individuen. »In der ersten Zeit nach der Insulineingabe an normalen Individuen wahrscheinlich keine nachweisbare Änderung der Verbrennung; öfter ein Steigen des R. Q. durch vermehrte Abgabe von CO_2. Bei gleicher Ventilationsgröße finden gerade die geübtesten Untersucher und die sorgfältigsten Beobachtungen keine Erhöhung des Stoffwechsels.... All das Gesagte gilt vor Auftreten des hypoglykämischen Komplexes. Danach ist eine Erniedrigung des Gaswechsels wahrscheinlich.... Hierzu kommt auch das Sinken der Körpertemperatur.«

Einfluß des Insulins auf die Gewebsatmung in isolierten bzw. zerkleinerten Organen.

Daß das überlebende, schlagende Säugetierherz unter Insulineinwirkung aus der Durchströmungsflüssigkeit Zucker zum Verschwinden bringt, ist oft gezeigt worden. Es ist aber auch gezeigt worden, daß bei der Durchströmung dekapitierter und eviszerierter Katzen unter Insulinzusatz weder Kohlensäurebildung noch Sauerstoffverbrauch dem Zuckerschwunde entsprechend zunehmen. Es handelt sich also um keine Zuckerverbrennung. Aber auch für eine Aufspaltung des Zucker zu Milchsäure oder für eine etwaige Umwandlung von Zucker in Fett ergab sich kein Anhaltspunkt[4]).

Andere, allerdings grundverschieden angeordnete Versuche lassen aber dennoch im Insulin ein Stimulans für die Zelltätigkeit vermuten. BUCHNER und GRAFE[5]) haben (ähnlich wie dies WARBURG bei seinen Tumorversuchen zu tun pflegt) sehr dünne Gewebsschnitte aus Mäuseorganen in Ringer suspendiert, mit Sauerstoff überschichtet und den Gaswechsel mittelst der Manometermethode von BARCROFT gemessen: Insulinzusatz führte unter diesen Umständen eine Steigerung des Gaswechsels bis über 400% herbei: »Anscheinend werden überall in der belebten Natur im Kohlehydratstoffwechsel insulinartige Substanzen gebraucht, die in jeder Zelle gebildet werden.« Auch im Schweineblute und in gewaschenen roten Blutkörperchen steigert Insulin den oxydativen Glukoseschwund um ein Vielfaches[6]).

---

1) E. GABBE (Halle), Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 612. — M. KOCHMANN und GABBE, Leopoldina, Ber. d. Akad. d. Naturf. Halle, 1926, Bd. 1, S. 34.

2) Versuch von LYMAN, BOUTHBY und WILDER, von A. ARNSTEIN, L. ADLER, ROSENTHAL u. a. Vgl. AUBERTIN l. c. p. 210—214.

3) l. c. S. 107—124, 257.

4) J. H. BURN and H. H. DALE, Journ. of Physiol. 1924, Vol. 29, p. 164.

5) S. BUCHNER und E. GRAFE (Rostock), Klin. Wochenschr. 1925, S. 2320.

6) KAUFMANN-COSLA et J. ROCHE (Labor. v. Nicloux, Straßburg), Ann. de méd. 1926, Vol. 20, p. 128. — Dagegen wird nach TOENIESSEN (Verh. d. Ges. f. innere Med. 1926, S. 454) in Kaninchenmuskeln, die in Ringerlösung suspendiert sind, durch

Zu ähnlichen Vorstellungen über eine Atmungsteigerung durch Insulin ist AHLGREN[1]) auf Grund von Mikrorespirometer- und Methylenblauversuchen nach THUNBERGS Methode gelangt (s. u. Vorl. 73). Werden z. B. ganz frische Muskeln fein zerhackt und in eine zuckerhaltige Methylenblaulösung eingetragen, so erfolgt die Reduktion des Methylenblaues zu der entsprechenden Leukoform bei Gegenwart von Insulin mit weit größerer Geschwindigkeit (— bei Abwesenheit von Glukose scheint Insulin eher die entgegengesetzte Wirkung zu üben —). Diese Wirkung von Organen geht schon wenige Stunden nach dem Tode, aber auch durch Zerreiben und Gefrieren der Organe verloren. Angeblich soll Insulin zusammen mit Glukose und einem »Glukomutin« ein Dreikörpersystem bilden. Das Glukomutin wird als ein sehr labiles Agens angesehen, dazu bestimmt, $\alpha\beta$-Glukose in eine reaktionsfähigere Zuckerform (vgl. Vorl. 8, S. 92) überzuführen[2]).

BRUGSCH und HORSTERS[3]) (s. o. Vorl. 56) sind zu der Überzeugung gelangt, das Insulin sei sowohl in vivo wie in vitro das thermostabile Koenzym der Phosphatese, also des Fermentes, welches den intermediären Aufbau der Hexosediphosphorsäure bewirkt. »So gewinnt denn das Insulin Beziehungen zum Koenzym der Hefe, zum Koferment des Muskels, bzw. zu Kofermenten anderer Organe. . . . Wenn man untergärige Trockenhefe zur Vergärung bringen will, so muß man Kochsaft frischer Hefe hinzufügen; d. h. die Trockenhefe verliert durch den Trocknungsprozeß den Aktivator des Gärfermentes, der Zymase. — Wenn man Muskelbrei der Muskulatur des Warmblüters mit destilliertem Wasser[4]) auswäscht, so atmet sie nicht mehr; sobald man aber Muskelkochsaft dem ausgewaschenen Muskelbrei zusetzt, atmet er wieder, weil der Muskelkochsaft das thermostabile Koferment enthält. Diese Versuche sind in jeder Beziehung von MEYERHOF sichergestellt. . . . Wir konnten zeigen, daß durch Insulin die ausgewaschene Muskulatur und die ausgewaschene Leber wieder zur Atmung aktiviert wird. . . . Ist aber das Insulin völlig identisch mit dem Koferment der Hefe und der Muskulatur? Hier glauben wir mit einem Nein antworten zu können! Es gelingt nämlich, wie GOTTSCHALK und NEUBERG zeigen konnten, die Hefegärung statt mit Hefekochsaft mit Muskelkochsaft zu aktivieren. Das gleiche gelingt aber nicht (wie wir in Bestätigung von FÜRTH sagen müssen) mit dem Insulin. Das Insulin ist also nicht identisch mit der Hefekinase und dem Koferment der Muskulatur; es ist vielmehr spezifisch und zwar anscheinend für die ganze Reihe der Warmblüter.«

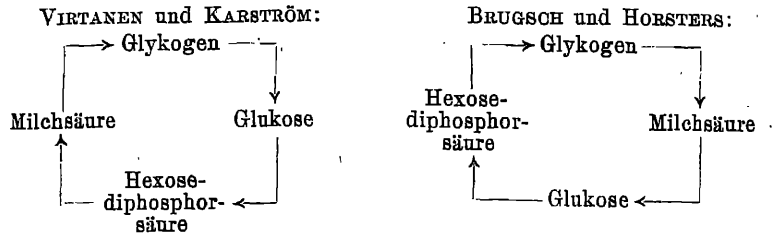
Zu ähnlichen Vorstellungen über eine kozymasenartige Wirkung des Insulins sind kürzlich (s. o. Vorl. 56) VIRTANEN und KARSTRÖM in Finnland gelangt. Ihre Ideen decken sich aber (wie aus beifolgendem Schema ersichtlich ist, keineswegs mit denen von BRUGSCH.

Insulin die normale Verbrennung zugesetzter Brenztraubensäure zu Essigsäure nicht etwa gesteigert, sondern umgekehrt gehemmt. — E. PESERICO (Mailand, Boll. Soc. di Biol. Sperim. 1926, Vol. 1, p. 136) hat am isolierten Warmblüterherzen unter Insulinwirkung eine Steigerung des Gaswechsels und eine Rückführung des abnorm niedrigen respiratorischen Quotienten zur Norm bemerkt.

[1]) G. AHLGREN, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1158 und 1222. — Skand. Arch. f. Physiol. 1925, Bd. 46, S. 306 und 1926, Bd. 47, S. 271.

[2]) Phloridzin soll Glukomutin inaktivieren. — Im Gegensatz zu $\alpha\beta$-Glukose soll der Abbau von Fruktose, Galaktose, Glykogen, Stärke, Dextrin und Maltose auch ohne Intervention des Insulins vor sich gehen.

[3]) TH. BRUGSCH und H. HORSTERS, Klin. Wochenschr. 1925, S. 436. (Zusammenfassung von zehn älteren Publikationen, Biochem. Zeitschr. 147/151, aus den vorangegangenen Jahren.)

[4]) Nach dem Vorgange von BATELLI und STERN.

Denn während VIRTANEN die Milchsäure zwischen Hexosediphosphorsäure und Glykogen stellt, weist ihr BRUGSCH ihren Platz ganz anderswo zu, nämlich zwischen Glykogen und Glukose.

Einfluß des Insulins auf Hefe.

Tatsächlich vermag (wie von mir[1]) festgestellt und dann auch von HANS v. EULER[2]) bestätigt worden ist) das Insulin die assimilatorischen und dissimilatorischen Vorgänge in Hefe, die, mit oder ohne Zusatz von Dextrose oder Lävulose, anhaltend mit Luft geschüttelt worden ist, nicht in merklicher Weise zu beeinflussen, zum mindesten insoweit dies aus der Kohlensäureproduktion, dem Zuckerverbrauch, der Glykogen- und Hefegummianhäufung erschlossen werden kann. — Auch findet EULER[2]) gegenüber den vorerwähnten Autoren bei Untersuchung der Kozymase aus Milchsäurebakterien keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Wirkung des Insulins diejenige einer »Kozymase« sei.

Wenn wir nunmehr nach anderen Wirkungen des Insulins Umschau halten, tritt neben minder bedeutungsvollen Wirkungen (wie einer Verminderung des Blutkalkspiegels[3]) und einer vorübergehenden Alkalosis[4]) die »neurohormonale Wirkung« in den Vordergrund.

Beziehungen des Insulins zum Nervensystem.

Ich habe Ihnen bei früherer Gelegenheit (Vorl. 55) bereits angedeutet, daß die Reizung sympathischer Nervenendigungen (z. B. durch Adrenalin) zu Hyperglykämie führt, während umgekehrt die Reizung parasympathischer Nervenendigungen (etwa durch Cholin, Eserin oder Pilokarpin) die Tendenz hat, den Blutzucker herabzusetzen. Man hat auch beim Studium der Insulinwirkung mancherlei beobachtet, was im gleichen Sinne gedeutet werden könnte. So hat die Schule von Toronto gefunden, daß Reizung des Vagus am Halse Hypoglykämie hervorruft, wahrscheinlich durch Steigerung der innersekretorischen Fähigkeit des Pankreas. Vagusdurchschneidung dagegen vermindert die hypoglykämische Wirkung des Insulins. Sympathikusreizung durch Gifte scheint dem Insulin gegenüber antagonistisch, Durchschneidung beider Splanchinci dagegen synergistisch zu wirken. Doch fehlt es nicht an Widersprüchen auf diesem Gebiete[5]).

Interessante und wichtige Beziehungen haben sich in bezug auf die hormonale Beeinflussung der Insulinwirkung und des Diabetes ergeben[6]).

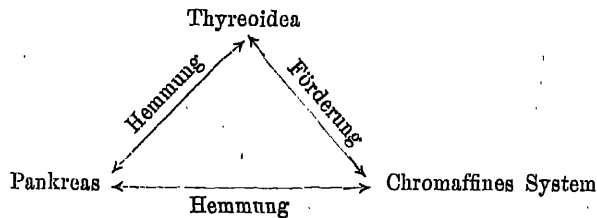
Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin.

Klare und eindeutige Beziehungen, nämlich diejenigen eines ausgesprochenen Antagonismus, bestehen zwischen Insulin und Adrenalin. Dieser Antagonismus tritt vielfach zu Tage: Beim Blutzucker, der

[1]) O. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S. 265.
[2]) H. v. EULER und K. MYRBAECK, JASPER und NILSSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 150 und 1926, Bd. 165.
[3]) E. KYLIN, Zeitschr. f exper. Med. Bd. 52, S. 260.
[4]) A. GIGON (Basel), Schweizer med. Wochenschr. 1924, Nr. 40
[5]) Näheres: AUBERTIN l. c., p. 276—283.
[6]) **Literatur über hormonale Beeinflussung der Insulinwirkung und des Diabetes:** GREVENSTUK und LAQUEUR l. c., S. 143—149. — AUBERTIN l. c., p. 284 bis 296. — R. PRIESEL und R. WAGNER l. c., S. 588—592.

durch das Insulin heruntergedrückt, durch Adrenalin gesteigert wird[1]. Man kann die hypoglykämischen Insulinkrämpfe prompt durch Adrenalineinspritzungen hemmen, bzw. prophylaktisch hindern, was ja leicht verständlich ist[2]. — Man kann die typische Zuckerausschüttung aus der Leber nach Adrenalin durch Insulin hemmen bzw. völlig aufheben[3]. Man kann auch durch Transfusion des Blutes der Nebennierenvene dem Insulin entgegenarbeiten[4]. Man kann den Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin auch an diabetischen Menschen durch Beobachtung des Blutzuckers und respiratorischen Quotienten genau verfolgen[5], ferner durch Blutdruckversuche; Adrenalin steigert, Insulin drückt den Blutdruck herab[6]. Weiteres in bezug auf das Verhalten der weißen Blutzellen: Insulin begünstigt Leukozytose, Adrenalin Lymphozytose[7]. — Das Insulin steigert die Automatie und den Tonus des überlebenden Darmes; das Adrenalin verhält sich umgekehrt[7]. — Das Insulin reizt (s. o.) parasympathische, das Adrenalin aber sympathische Nervenendigungen u. dgl. mehr. Sie sehen also wahrhaftig: Beweise über Beweise!

Antagonismus zwischen Insulin und Thyreoideahormon.

Auch der Antagonismus zwischen Insulin und Thyreoideahormon ist eine durchaus reelle Sache. Schon vor Jahren[8] habe ich auf den heuristischen Wert des Stoffwechselschemas von Eppinger und Falta

hingewiesen. In einer früheren Vorlesung (36, S. 514) war von den Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel die Rede. Wenn wir gehört haben, daß Basedowiker mit Überfunktion der Schilddrüse sozusagen an der Kippe des Diabetes stehen, so ist doch eigentlich damit gesagt, daß das übermächtige Schilddrüsenhormon das Hormon des Pankreas zu unterdrücken scheint.

Tatsächlich tritt ein derartiger Antagonismus vielfach zutage: So wird z. B. bei winterschlafenden Igeln die temperaturerhöhende und erweckende Wirkung von Schilddrüsenpräparaten durch Pankreasextrakte aufgehoben[9]. — Das Insulin vermag die Stoffwechselsteigerung durch Schilddrüse zurückzudrängen[10]. — Bei thyreopriven Schafen dauert die blutdrucksenkende Wirkung des Insulins länger als bei normalen Tieren[11]. — Man kann der Glukosurie nach partieller Pankreas-

[1] Sundberg, Hallion et Gayet.
[2] A. Gottschalk (Labor. v. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 502.
[3] Macleod, Griesbach und Holm, Bornstein und Griesbach, Zeitschr. f. exper. Med. 1925, Bd. 43, S. 371. — B. v. Issekutz (Szeged), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 283.
[4] Haussay und Mitarb. [5] Lyman.
[6] Csépai und St. Weiss, Wiener. Arch. f innere Med. 1925, Bd. 10, S. 195.
[7] Boden, Determann und Wankell, Klin. Wochensschr. 1926, Bd. 5, S. 1761.
[8] Fürth Probleme. Bd. 2, 308 ff.
[9] L. Adler. [10] L. Asher und Okumara, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 325.
[11] A. Bodansky, Proc. Soc. Exp. Med. 1923, Vol. 21, p. 46.

exstirpation, wo also das Thyreoideahormon das Übergewicht gewonnen hat, dadurch entgenwirken, daß man auch die Schilddrüse verkleinert oder ihre Gefäße abbindet[1]. — Man kann der Insulinhypoglykämie durch Schilddrüsenextrakte oder durch Thyroxin entgenwirken. — Abtragung der Schilddrüse steigert die Empfindlichkeit gegenüber Insulin usw.

Antagonismus zwischen Insulin und Hypophysenextrakten.

Zwischen dem Insulin und dem wirksamen Bestandteile des Hypophysen-Hinterlappens soll (nach BURN und DALE) ein vollkommener Antagonismus in bezug auf die Wirkung auf den Blutzucker bestehen[2]. Wir haben früher gehört (Vorl. 38, S. 543), daß es durch Injektion von Hypophysensaft gelingt, regelmäßig bei Kaninchen Glukosurie hervorzurufen. Auch ist Akromegalie, die man als Folge einer Überfunktion der Hypophyse anzusehen pflegt, sehr häufig mit Diabetes vergesellschaftet. Das stimmt also alles[3] leidlich!

Wirkung verschiedener Faktoren auf die Insulin-Hypoglykämie.

Bei dem ungeheueren Umfange der Insulinliteratur ist es selbstverständlich, daß daß man den Einfluß unzähliger Faktoren auf die Wirkung des Insulins studiert hat. Ich möchte aus diesem Wuste nur einiges Wenige hervorheben.

Viele Gifte, wie das Morphin und Atropin, das Strychnin und Pikrotoxin, das Chinin und Coffein sollen dem Insulin gegenüber antagonistisch wirken[4]. Es wäre wohl vergebliche Mühe, hier die pharmakologische Leitidee ausfindig machen zu wollen.

Alkali scheint die Insulinwirkung zu verstärken, Säurezufuhr dagegen sie abzuschwächen[5]. Damit steht in Übereinstimmung, daß Kaninchen bei basenreichem Futter (Alfalfa-Heu) gegen Insulin empfindlicher gefunden worden sind als bei säurebildender Nahrung (Heu mit Roggen). Dabei ist zu bemerken, daß der Glykogenvorrat in Leber und Muskeln beide Male gleich groß gefunden worden ist[6].

Durch reduzierende Agentien, wie Wasserstoff und Schwefelwasserstoff wird das Insulin inaktiviert; durch Behandlung mit Sauerstoff wird es reaktiviert. Es könnte dieses Verhalten mit der labilen Sulfhydrylgruppe zusammenhängen, die, wie wir gehört haben, dem Insulin eigentümlich zu sein scheint. Daß eine Insulinlösung merklich abgeschwächt wird, wenn man sie längere Zeit im Brutofen mit einer verdünnten Traubenzuckerlösung digeriert, könnte auch auf eine Reduktionswirkung zu beziehen sein. Dieses Verhalten dürfte auch für die Inaktivierung im Blutstrome bedeutsam sein. Man könnte sich vorstellen, daß ein zuviel an Blutzucker das Pankreashormon inaktiviert und dadurch seinerseits eine Steigerung der diabetischen Stoffwechselstörung herbeiführt[7].

Schließlich scheint mir eine neue Feststellung von ZONDEK von Interesse, derzufolge durch Elektrodialyse das Insulin nicht nur inaktiviert wird; seine Wirkung kann sich sogar in das Gegenteil umkehren: derartiges Insulin, einem Versuchstiere eingespritzt, senkt etwa den Blutzuckerspiegel nur für ganz kurze Zeit und in ganz geringem Ausmaße um ihn dann sofort in die Höhe zu treiben. Man könnte sich vorstellen, daß lebende Zellen vielleicht über ähnliche Mechanismen verfügen, um ein Plus von Insulin unschädlich zu machen.

Ätiologie des menschlichen Diabetes.

Indem wir unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem menschlichen Diabetes und seiner Behandlung zuwenden, wollen wir zunächst einen

---

[1] MAC CALLUM, MASSAGLIA, FRIEDMAN und GOTTESMAN.

[2] Vgl. auch: SAMMARTINO und LIOTTA (1923—24), WINTER und SMITH (1923), OLMSTED und LOGAN (1923) u. a.

[3] D. h. bis auf den Umstand, daß man die Akromegalie auf eine Überfunktion des Vorderlappens, nicht des Hinterlappens zu beziehen pflegt.

[4] MAGENTA et BIASOTTI, C. R. Soc. de Biol. 1923, Vol. 89, p. 1125.

[5] HETÉNYI, Klin. Wochenschr. 1926, Bd. 5, S. 800.

[6] BLATHERWICK und Mitarb., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 69, p. 155.

[7] J. B. MURLIN (Rochester), Science, Vol. 62, p. 332; Chem. Zentralbl. 1926 II, S. 1870.

Streifblick auf seine Ätiologie[1]) werfen, wobei wir uns vergegenwertigen, daß stets eine Schädigung des Pankreas der Erkrankung zugrunde liegt. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit zunehmendem Alter zu. Manche Rassen, insbesondere die jüdische, weisen eine vermehrte Disposition auf. — Hereditäre Momente spielen eine große Rolle; so z. B. bei der Kombination der Anlagen zu Fettsucht, Gicht und leichtem Diabetes bei älteren Leuten. (Doch kennt man auch eine »familiäre Glycosuria innocens« bei Kindern.) Körperlichen und vor allem seelischen Traumen (der Weltkrieg hat in dieser Richtung nur allzu reichliches Material geliefert) wird eine gewisse Bedeutung zugeschrieben, ferner auch der Arteriosklerose (Pancreatitis interstitialis chronica HOPPE-SEYLER) und der Syphilis. Akute Infektionskrankheiten spielen sicherlich eine große Rolle, so die akuten Exantheme im Kindesalter, aber auch wohl scheinbar harmlosere Erkrankungen, wie Mumps und Grippe. Streptokokkeninfektionen, septische Erkrankungen, Typhus und Darminfektionen verschiedener Art können (nach HANSEMANN) zu einer chronischen Pankreatitis führen, ebenso Erkrankungen der Gallenwege (Icterus catarrhalis). Es sind sogar auch Diabetesbakterien[2]) beschrieben worden; doch dürften sich diese einstweilen keiner großen Wertschätzung erfreuen.

Diätetische Behandlung des Diabetes durch eiweißarme Ernährung.

Wir wenden uns nun einem Probleme von besonderer praktischer Wichtigkeit zu, nämlich der Frage der diätetischen Behandlung des Diabetes[3]). NAUNYNS oberstes Gebot bei der Diätregulierung »Mäßigkeit im Ganzen« scheint nach wie vor zu Recht bestehen. — Dies gilt sicherlich vor allem für den Eiweißgenuß. Vor dem Kriege ist in dieser Hinsicht viel gesündigt worden. Man war vielfach der Meinung, man erweise einem Diabetiker eine besondere Wohltat, wenn man ihn womöglich kohlehydratfrei und fast ausschließlich mit Fleisch und Fett gefüttert hat. Manche gute Ehefrau hat um das Leben ihres diabetischen Gatten gebangt, als die elenden Ernährungsverhältnisse hierzulande während der Kriegs- und Nachkriegszeit die Durchführung einer solchen Diät schlechterdings unmöglich machten und die Patienten mit Kohlehydraten und noch dazu mit recht minderwertigen, vorlieb nehmen mußten. — Aber, siehe da! Die Befürchtungen erwiesen sich als unbegründet. Im Gegenteil! Vielen Diabetern ging es besser denn je, — weit besser als zu Zeiten, wo sie in saftigen Beefsteaks und riesigen Roastbeefschnitten geschwelgt hatten. Viele wurden geradezu zuckerfrei und zuckertolerant. Das gab nun freilich gelehrten wie ungelehrten Leuten zu denken. Die ersteren sind darauf gekommen, daß man die »spezifisch-dynamische Wirkung« der Proteine, ihre Fähigkeit, das Flämmlein des Lebens zu heißer Glut anzufachen, früher nicht ausreichend beachtet hatte. Übrigens wissen wir ja schon, daß Zucker aus Eiweiß zu entstehen vermag. So ist denn eine vernünftige Ein-

---

[1]) Näheres: UMBER l. c. S. 222—225, 268—272, 276—288. — PRIESEL und WAGNER l. c. S. 547—560. — v. NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl. 1927, S. 73—111.

[2]) So haben RENSHAW und FAIRBROTHER (Manchester, Brit. med. Journ. 1922 I, p. 674) aus dem Stuhle von Diabetikern einen Bacillus amyloclasticus intestinalis isoliert, der auf Stärkenährböden wächst, aus Stärke β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton und Butylalkohol bildet und angeblich für den Diabetes verantwortlich sein soll. — Vgl. auch: ROBINSON (Toronto), Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 53, p. 125.

[3]) **Näheres über diätetische Behandlung des Diabetes:** UMBER l. c. S. 275—304.

schränkung der Eiweißdiät, von vielen Ärzten befürwortet, als eine Errungenschaft des Krieges erhalten geblieben[1]). Auch ist von FALTA[2]) sowohl wie von PETRÉN[3]) betont worden, daß man auch beim schweren Diabetiker nicht fürchten müsse, durch Fettzulagen zur Nahrung Azetonkörperbildung und Azidose zu provozieren, wofern man nur die Kost eiweißarm hält[4]).

Brotsurrogate für Diabetiker[5]).

Der Umstand, daß Lävulose vom diabetischen Organismus immerhin leichter assimiliert wird, als Dextrose, hat dazu geführt, das Polysaccharid desselben, das Inulin (welches z. B. im Topinamburmehl, in den Schwarzwurzeln und Artischocken vorkommt), als Nahrungsmittel für Diabetiker zu empfehlen. Versuche auf der Naunynschen Klinik haben aber gelehrt, daß zwar einmalige Gaben dieses Polysaccharids gut vertragen werden, daß die Toleranz jedoch bei wiederholten Gaben eine schnelle Verschlechterung erfährt derart, daß man sich von diesen Kohlehydratformen eigentlich nicht viel Gutes versprechen konnte Doch haben die Inulinkuren von anderen Seiten her doch auch wieder lebhafte Befürwortung gefunden[6]).

Das Bemühen, eine für Diabetiker unschädliche Kohlehydratform ausfindig zu machen, hat viele Versuche in dieser Richtung gezeitigt[7]). So soll sich z. B. ein aus Agar-Agar hergestelltes Hemizellulosepräparat, das bei der Hydrolyse hauptsächlich Galaktose liefert, bei der Verabreichung an Diabetiker nützlich erwiesen haben[8]), trotzdem Galaktosezufuhr bei diabetischen Tieren zu einer Vermehrung von Dextrose im Harne Anlaß gibt[9]). Man hat ferner aus isländischen Flechten, welche dextrinartige Stoffe. Hemizellulosen und Pentosane enthalten, nach Beseitigung von Bitterstoffen mit Hilfe von beigemengtem Eiweiß Brote gebacken[10]).

Man hat auch allerhand Brotsurrogate hergestellt, die viel eiweißreicher und dafür kohlehydratärmer sind: Mandelgebäck, Luftbrot aus reinem Kleber, Aleuronatbrot, Konglutinbrot u. dgl. »In weitaus den meisten Fällen«, sagt UMBER, »haben mir meine Diabetiker erklärt, daß sie auf die Dauer am liebsten an das jederzeit und überall frisch erhältliche Weizenschrotbrot (Grahambrot) sich halten, was mit einem Gehalt von etwa 40% Kohlehydrat dem Aleuronat- und Konglutinbrot quantitativ ungefähr gleich zu bewerten ist und somit in größerem Volumen dargeboten werden kann, als Weißbrot.«

Nicht unwichtig ist die Verwendung des Karamels bei Diabetikern. GRAFE hat die Tatsache entdeckt[11]), daß große Dosen von Karamel (150—200 g) von Dia-

---

1) Vgl. diesbez. H. ELIAS und R. SINGER, Wiener klin. Wochenschr. 1918, Nr. 52. — W. FALTA, ebenda, 1919, Nr. 15.

2) W. FALTA, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 31.

3) PETRÉN, Diabetes Studier, Kopenhagen 1923. — H. STRAUSS, Ther. d. Gegenwart 1926

4) v. NOORDEN verwirklicht das Postulat einer eiweißarmen Ernährung bei Diabetikern in mannigfacher Weise: Darreichung »halber Fleischkost«, fleischfreier strenger Diät, Einschiebung »verschärfter Gemüsetage«, »fettfreier Eier-Salat-Tage«, richtiger Hungertage und Petrénscher Gemüsefettkost, vor allem aber durch »Haferkuren« (s. u.). Näheres siehe v. NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl. 1927, S. 425—438.

5) **Literatur über Zucker- und Brotsurrogate u. dgl.:** v. NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl. 1927, S. 408—417. Siehe dort auch betr. »Oxanthin« der Höchster Farbwerke (= Dioxyazeton und »Hediosit« (Lakton der α-Glykoheptonsäure).

6) H. STRAUS, Berl. klin. Wochenschr. 1912.

7) Vgl. A. MAGNUS-LEVY, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 1910, S. 233.

8) A. SCHMIDT und H. LOHRISCH (Halle), Deutsche med. Wochenschr. Bd. 1908, S. 2012.

9) W. BRASCH, Zeitschr. f. Bioch. 1908, Bd. 50, S. 113.

10) E. POULSSON, Festschr. f. O. Hammersten, Wiesbaden 1906, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 196.

11) E. GRAFE, Münchener Med. Wochenschr. 1914, S. 1433. — Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 437.

betikern vertragen werden, ohne die Zuckerausscheidung zu steigern. Es handelt sich dabei um die Überführung gewöhnlicher Zucker in Anhydrozucker. So kann man z. B. aus Rohrzucker durch Erhitzen unter vermindertem Drucke ein Präparat darstellen (»Saccharosan«), das von Diabetikern gut verwertet wird. Man kann davon 100 g (entsprechend etwa 500 Kalorien) beibringen und den Speisezettel mit Mehlspeisen und Gebäck verschiedener Arten bereichern. Man erzielt so eine Verminderung der Azidose, Einschränkung des Eiweißzerfalles, Steigerung des Gesamtstoffwechsels und Erhöhung des respiratorischen Quotienten [1]). Dergleichen Präparate können bereits in Mengen von 50 g beigebracht, unter Umständen eine Ketonurie zum Verschwinden bringen [2]).

Amylazeenkuren.

Eine große Rolle spielen gegenwärtig in der Diabetesbehandlung die Amylazeenkuren. Es ist schon früher hervorgehoben worden, daß man den Diabetikern schlechte Dienste leistet, wenn man ihren Organismus mit allzu großen Eiweißmengen überschwemmt; dabei soll animalisches Eiweiß ungünstiger sein als vegetabilisches. Die Amylazeenkuren sind zuerst von K. v. NOORDEN und FALTA in Form der sogenannten Haferkuren eingeführt und dann von den hervorragendsten deutschen Stoffwechselpathologen [3]) als zweckmäßig erkannt worden. Die Annahme, daß der Hafer irgendeinen spezifisch-heilkräftigen Faktor enthalte, ist bald entkräftet worden. Tatsächlich kann man Kohlehydrate der verschiedensten Art verwerten und, wie dies FALTA tut, Amylazeentage mit Gemüse- eventuell auch Hungertagen kombinieren [4]). Es handelt sich nicht einfach um »Nierendichtung«; sonst müßte eine gewaltige Hyperglykämie zustande kommen. Der Zucker wird vielmehr in Form von Glykogen angehäuft und die Zuckerverbrennung günstig beeinflußt. Eine richtig durchgeführte Amylazeenkur kann unter Umständen das drohende Coma abwenden. Als Nebenwirkung bei Amylazeenkuren machen sich zuweilen Ödeme unangenehm bemerkbar, namentlich wenn der Organismus des Patienten mit Natriumbikarbonat überschwemmt worden ist (Salzretention!). Durch Einschränkung des Salzgehaltes der Nahrung kann man den Ödemen entgegenwirken (siehe o. Vorl. 16, S. 202).

Wirkung von Mineralquellen.

Seit jeher hat das Trinken gewisser Mineralquellen (z. B. in Karlsbad, Homburg, Kissingen, Neuenahr, Vichy usw.) in der Therapie des Diabetes eine große Rolle gespielt, ohne daß es möglich wäre, dafür eine befriedigende theoretische Erklärung zu geben. Die Behauptung der Badeärzte, die Quellen müßten an Ort und Stelle getrunken werden, findet neuerdings in Beobachtungen aus dem Rockefeller-Institute [5]) vielleicht eine gewisse Stütze: angeblich sollen die anorganischen Salze in Mineralwässern in einem besonders aktiven Molekularzustande sich befinden, an dem vielleicht radioaktive Kräfte beteiligt sein könnten. Durch das Altern soll angeblich eine »Umgruppierung« erfolgen. »Die wesentlichen Faktoren der zweifellos günstigen Heilwirkungen jener speziellen Kurorte bei gewissen Formen des Diabetes«, sagt UMBER [6]) in seinem vortrefflichen, vom Geiste einer gesunden Kritik erfüllten Buche, »liegen aber offenbar weniger in der Wirkung des Brunnens an sich, sondern an anderen Bedingungen, wie Ruhe, zweckmäßige Lebensweise, Wechsel der Umgebung und nicht zuletzt verständige Beeinflussung durch auf diesem

---

1) W. NONNENBRUCH, Verh. d. Ges. f. Verd.- u. Stoffw.-Krankh. Wien 1925. — Münchener Med. Wochenschr. 1925, S. 1821.

2) F. WAGNER (Abt. Decastella, Wien), Med. Klin. 1927, S. 82.

3) Wie MINKOWSKI, UMBER, MAGNUS LEVY, LÜTHJE, LANGSTEIN, MOHR, STRAUSS, BARRENSCHEEN und vielen anderen.

4) Näheres siehe die Monographie von W. FALTA »Die Mehlfrüchtekur«, Wien 1923.

5) BAUDISCH und WELO, Naturwissensch. 1925, Bd. 13, S. 749.

6) UMBER l. c., S. 337.

Spezialgebiete besonders erfahrene Ärzte. Diejenigen Diabetiker, die den größten Nutzen von einem derartigen Kurgebrauch an Ort und Stelle haben, sind solche, welche zu den leichten Formen gehören und womöglich noch mit Störungen der Leber, der Verdauungsorgane u. dgl. belastet sind, auf welche derartige Badekuren erfahrungsgemäß einen besonders günstigen und toleranzerhöhenden Einfluß haben. Solche werden dann dort besonders gut gedeihen, wenn sie aus äußeren Gründen in der Heimat nicht in der Lage sind, zweckmäßige Lebensweise einzuhalten.«

»Die Überwertung der Mineralwasser-Trinkkuren in Badeorten«, sagen v. NOORDEN und ISAAK[1]), »hat manches Unheil für die Entwicklung der Diabetestherapie gebracht ... Das Heil der Kranken und damit ihre ganze Zukunft hängen nicht davon ab, ob sie 3—4 Wochen im Jahre an diesem oder jenen Orte neben Befolgen der dort üblichen Lebens- und Ernährungsweise ein Mineralwasser schlürfen, sondern, wie sie in den übrigen 11 Monaten des Jahres leben und sich ernähren.«

Auf die medikamentöse Therapie des Diabetes, über die schon NAUNYN eine wenig schmeichelhafte Meinung geäußert hat, kann hier ebenso wenig eingegangen werden, wie auf die vielumstrittene, von G. SINGER eingeführte Reizkörpertherapie des Diabetes durch Injektion von Kaseosan und anderen Eiweißabbauprodukten[2]), um eine »Umstimmung« des Organismus zu erzielen (vgl. auch oben Vorl. 55, S. 217).

Insulinbehandlung des menschlichen Diabetes.

Alle anderen therapeutischen Maßnahmen sind zur Zeit durch die Insulinbehandlung in den Hintergrund gedrängt worden. Bezüglich der Erörterung der ungeheueren Literatur über die Art der therapeutischen Insulinbehandlung von diabetischen Menschen, über die Kombination dieser Behandlung mit diätetischen Maßnahmen, über die notwendigen Vorsichtsmaßregeln, sowie über unliebsame Nebenwirkungen muß auf die einschlägigen Monographien[3]) verwiesen werden.

Nur in bezug auf die Insulinanwendung per os[4]) ein paar Worte: Nach dem, was wir betreffs der Angreifbarkeit des Insulins durch die Verdauungsfermente gehört haben, wird es uns nicht wundernehmen, daß man von der Anwendung des Insulins per os in praxi bald abgekommen ist, — womit nicht gesagt sein soll, daß unter Umständen eine derartige Insulinwirkung immerhin möglich ist. So erinnere ich mich, daß in der ersten Zeit des großen »Insulinrummels«, mich ein an Diabetes leidender Kollege aufgesucht und mir erzählt hat, er könne durch Genuß von ganz frischem, rohen, hachierten Rinderpankreas den Zucker aus seinem Harne zum Verschwinden bringen. Man hat bemerkt, daß Insulin bei Zusatz einer schwachen

---

[1]) v. NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankheit, 8. Aufl. 1927, S. 476—485. — Siehe dort Näheres über die Mineralwässer- und Kurorte-Behandlung des Diabetes.

[2]) Vgl. die Erörterung, **Literatur über die Reizkörpertherapie des Diabetes** in der Monographie von R. PRIESEL und R. WAGNER l. c., S. 674—677, sowie G. SINGER, Wiener klin. Wochenschr. 1926, Nr. 1 u. 3. — Gegenüber der ablehnenden Stellung anderer Autoren (FALTA, R. SCHMIDT-Prag, P. E. RICHTER, EHRMANN, UMBER, FISCHER-Hamburg, LICHT-Breslau) bemerkt G. SINGER (Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 1489): er habe bei einem Material von 220 Fällen nur 20 Versager und Mißerfolge gesehen; er sei daher noch immer vom Werte der Methode für die Diabetesbehandlung überzeugt. — Dagegen: v. NOORDEN-ISAAK, Zuckerkrankheit 8 Aufl., S. 489. Als eine Sonderart von Proteinkörpertherapie, deren Bewertung zur Zeit noch nicht möglich ist, wird dort die intramuskuläre Eigenserumbehandlung (C. FUNK, F. KÜLBS) bezeichnet.

[3]) UMBER l. c., S. 305—330. — AUBERTIN l. c., p. 323—423. — STAUB l. c., HYMANS, V. D. BERGH, Vorlesungen über Zuckerkrankheit. Springer 1926. — v. NOORDEN-ISAAK l. c., S. 489—542. — Vgl. auch J. GÜDEMANN, Wiener klin. Wochenschr. 1926, Nr. 24.

[4]) Vgl. die **Literatur** bei GREVENSTUCK und LAQUEUR l. c., S. 152—157.

Säure leichter per os zur Wirkung gelangt[1]. Nach Untersuchungen aus dem Laboratorium Wasickys wird die perorale Resorption von Insulin bei Tieren durch Beigabe von Saponin unter Umständen erleichtert[2]. Es ist CAMMIDGE gelungen, die blutzuckersteigende Wirkung des Adrenalins nicht nur durch Insulineinspritzungen, sondern auch durch per os verabreichtes Insulin oder frisches Pankreas hintanzuhalten[3]. Zuweilen ist es auch bei Menschen mit Hilfe von Gelatinekapseln gelungen, therapeutische Wirkungen zu erzielen, insbesondere bei jugendlichen Individuen. Bei jungen Hunden hat man nach großen Insulindosen per os sogar hypoglykämische Krämpfe bemerkt[4].

Glukokinine.

Bereits kurze Zeit nach Entdeckung des Insulins vermochten COLLIP und andere Forscher der Schule von Toronto zu zeigen, daß ähnliche Methoden, wie sie bei der Darstellung des Insulins zur Anwendung gelangt sind, aus der Hefe und den verschiedensten Pflanzen insulinartig wirksame Substanzen zutage fördern.

Man hat derartige Substanzen »Glukokinine« genannt und aus Zwiebeln, Salat, Bohnen, Weizen, Gras, Sellerie, Orangen, Zitronen, Kartoffeln usw. in großer Zahl gewonnen[5]. — Ich will nur kurz einige Beispiele anführen. So haben M. EISLER und L. PORTHEIM[6] insulinartige Stoffe aus Bohnen in bezug auf ihre Wirkung auf den Stärkeabbau in pflanzlichen Organen studiert. R. WASICKY, E. GLASER und L. WITTNER[7] fanden, daß Peroxydasen aus Meerrettig, Tyrosinasen aus Champignons, Katalasen aus Schaflebern, kurz oxydationskatalytisch wirksame Extrakte der verschiedensten Art, bei Kaninchen subkutan gegeben, eine beträchtliche blutzuckersenkende Wirkung entfalten. Das Infus von Heidelbeerblättern ist ein in der Volksmedizin der Alpenländer vielbenutztes Heilmittel. Versuche im Durigschen Institute an durch reichliche Zuckerzufuhr hyperglykämisch gemachten Hunden ergaben nun unter Einwirkung des per os beigebrachten Mittels (»Myrtillin«) einen flacheren Verlauf der Hyperglykämiekurven. An pankreaslosen Hunden bewirkte Myrtillin verminderte Zuckerausscheidung und erhebliche Verlängerung der Lebensdauer[8]. — Auch aus Getreidesamen ist ein per os wirksames Glukokinin (»Inilin«) gewonnen worden[9].

Synthalin.

Ich möchte das Gebiet des Pankreasdiabetes nicht verlassen, ohne die neueste »Sensation« auf diesem Gebiete erwähnt zu haben: das Synthalin, — ein auf dem Wege der Synthese hergestelltes Insulin-Ersatzpräparat. Die Art und Weise, wie man dazu gelangt ist, ist ein charakteristisches Beispiel der sonderbaren Zickzackwege auf denen die Wissenschaft so häufig weiterschreitet. Der Ausgangspunkt waren zwei, meiner Meinung nach durchaus irrige Annahmen: daß nämlich die Tetanie eine Guanidinvergiftung sei, und daß andererseits eine Hypogly,

[1] Nach MURLIN, ferner GIGON, Würzburger Abhand. a. d. Geb. d. Med. 1925, Bd. 2, S. 149.

[2] LASCH und BRÜGEL, Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 817.

[3] CAMMIDGE, Brit. med. Journ. 1925, S. 1216.

[4] N. F. FISCHER (Labor. v. Carlson, Chicago), Amer. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 67, p. 65, 71.

[5] Näheres: GREVENSTUK und LAQUEUR l. c., S. 247—255. — NOTHMANN, Klin. Wochenschr. 1926, S. 297.

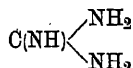
[6] M. EISLER und L. PORTHEIM (Wien), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 148, S 566.

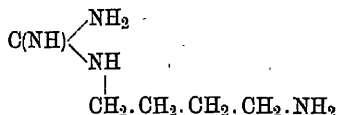
[7] R. WASICKY, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3. — E. GLASER und L. WITTNER, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 151, S. 279.

[8] R. E. MARK und R. J. WAGNER, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 35. — H. EPPINGER, R. E. MARK und R. J. WAGNER, ebenda, Nr. 39.

[9] J. SIL (Kolin), Mediz. Klinik 1925, Nr. 5.

kämie zum Wesen der Tetanie gehöre. Dies veranlaßte E. FRANK und dessen Mitarbeiter auf Minkowskis Klinik[1]), das Guanidin

$$C(NH)\begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases}$$

auf eine hypoglykämische Wirkung zu prüfen. Eine solche war zwar vorhanden; aber erst bei der letalen Dosis von 0,3 g p. K. Das (vom Arginin abgeleitete) Agmatin

$$C(NH)\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ \quad | \\ \quad CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.NH_2 \end{cases}$$

(siehe Vorl. 5, S. 58) erwies sich schon als etwas wirksamer (bei etwa 0,1 g p. K.). In sprunghafter Weise aber stieg die Wirksamkeit an, als die Seitenkette noch mehr verlängert und »noch eine zweite Abwandlung des Moleküls« vorgenommen worden war. So ist das Präparat »Synthalin« (dargestellt von der Chemischen Fabrik C. A. F. Kahlbaum) zustande gekommen, das zur Zeit so viel des Staubes aufwirbelt. Es erniedrigt beim hungernden Kaninchen bereits in einer Dosis von 0,003—0,004 g p. K. den Blutzucker bis zur Krampfgrenze und drückt beim diabetischen Menschen den Harnzucker und die Azidose herab. Inwieweit es aber das Insulin wirklich zu ersetzen vermag und welche Mängel ihm anhaften, wird erst die Zukunft lehren müssen.

Zum Schlusse sei erwähnt, daß C. v. NOORDEN in jüngster Zeit eine neue blutzuckersenkende, vom Insulin verschiedene Substanz, das »Glukhorment« in Anwendung gebracht hat, die »aus Pankreas durch eine nicht gärende Fermentation« hergestellt wird und welche angeblich auch wirksam ist, wenn sie per os in Tablettenform hergebracht wird. Sie soll zunächst zur Unterstützung und zum partiellen Ersatze des Insulins in leichteren Diabetesfällen dienen.

---

[1]) E. FRANK, M. NOTHMANN und A. WAGNER, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 45. — Deutsche med. Wochenschr. 1926, Nr. 49 u. 50. — H. STRAUSS, Med. Klin. 1927, S. 115. — R. PRIESEL und R. WAGNER, Klin. Wochenschr. 1927, S. 884. — P. MORAWITZ, Münchner med. Wochenschr. 1927, S. 571.

LIX. Vorlesung.

Phloridzindiabetes — Lävulosurie — Laktosurie — Pentosurie — Experimentelle Glukosurien verschiedener Art — Zuckerbestimmung im Harne.

Phloridzindiabetes.

Phloridzindiabetes.

Nachdem wir uns in der letzten Vorlesung mit dem Wesen des Pankreasdiabetes vertraut gemacht haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr anderen, physiologisch bedeutsamen Glukosurieformen zu und zwar ist es zunächst der Phloridzindiabetes, der uns eingehender beschäftigen soll.

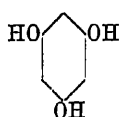
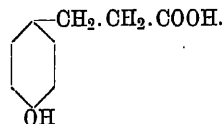
Bekanntlich verdanken wir J. VON MERING die Entdeckung, daß ein in den Wurzeln von Apfel-, Birn- und Kirschbäumen vorkommendes Glykosid, das Phloridzin, Menschen oder Tieren beigebracht, eine beträchtliche Zuckerausscheidung zu verursachen vermag. Bei hydrolytischer Spaltung zerfällt das Phloridzin in Glukose und Phloretin[1]), welches letztere gleichfalls diabetogene Eigenschaften entfaltet. Werden die Phloridzingaben in Abständen einiger Stunden regelmäßig wiederholt, so gelingt es, wie M. CREMER sowie GRAHAM LUSK festgestellt haben, einen andauernden »Phloridzindiabetes« zu erzeugen[2]).

Mangelnde Hyperglykämie.

Es hat sich bald herausgestellt, daß der Phloridzindiabetes seinem Wesen nach vom Pankreasdiabetes grundverschieden ist und einen der Hauptcharakterzüge dieser, sowie auch der meisten anderen Glukosurieformen vermissen läßt: die Hyperglykämie. Der Blutzuckergehalt ist, wie durch zahlreiche Untersucher festgestellt worden ist, beim Phloridzindiabetes nicht nur nicht vermehrt, sondern vielfach sogar der Norm gegenüber vermindert[3]). Während sich beim Pankreasdiabetes nach Exstir-

---

[1]) Das Phloretin ist zusammengesetzt aus Phlorogluzin

HO, OH, OH (Benzolring) und p-Oxyphenylpropionsäure —$CH_2.CH_2.COOH$. (Benzolring), OH

[2]) **Literatur über den Phloridzindiabetes:** M. CREMER, Ergebn. der Physiol. 1902, Bd 1 I, S. 883—886. — K. GLÄSSNER. Zentralbl. f. Stoffwechselkr. 1906, Bd. 1, S. 673—705. — F. UMBER, Lehrb. d. Ernährung, 1909, S. 143—146. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1909. Bd. 4 I, S. 366—368. — GRAHAM LUSK. Ernährung u. Stoffwechsel (Deutsch von L. Hess), 1910, S. 247 f. Phloridizinglykosurie, Ergebn. der Physiol. 1912, Bd. 12, S. 315—392. — A. MAGNUS-LEVY (Glykoneogenie), Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 358 ff.

[3]) Vgl. P. JUNKERSDORF (Bonn), Pflügers Arch. 1909, Bd. 136, S. 306. — A. ERLANDSEN (Lund), Biochem. Zcitsehr. 1910, Bd. 23, S. 329; 1910, Bd. 24, S. 1.

pation der Nieren, oder nach Unterbindung der Ureteren gewaltige Zuckermengen im Blute anhäufen, ist hier von einer derartigen Zuckerstauung nichts zu bemerken. Es erklärt sich dies einfach aus der Tatsache, daß nicht, wie bei anderen Glukosurieformen, die Niere einfach die Elimination des ihr zugeführten Zuckers zu besorgen hat, derselbe vielmehr beim Phloridzindiabetes zum mindesten zum großen Teile in der Niere selbst produziert wird. Es handelt sich hier also um einen »Nierendiabetes«.

Rolle der Niere.

An der wesentlichen Beteiligung der Nieren beim Phloridzindiabetes kann kein Zweifel bestehen. Schon der Versuch von N. ZUNTZ, der nach Einspritzung des Glykosids in die eine Nierenarterie eines Tieres die betreffende Niere früher und intensiver, als diejenige der anderen Seite, Zucker ausscheiden sah, ist beweisend [1].

Die Beobachtung, daß bei phloridzindiabetischen Tieren nach tagelanger hochgradiger Hypoglykämie regelmäßig eine Steigerung des Blutzuckergehaltes beobachtet wird, ist in dem Sinne gedeutet worden, daß sich das Blut von der Niere aus mit Zucker anreichert. Die Beobachtung, daß bei Phloridzinvergiftung das Nierenvenenblut reicher an Zucker ist, als das arterielle, kann in gleichem Sinne verwertet werden.

Damit, daß die Niere im Phloridzindiabetes bei der Zuckerproduktion eine Rolle spielt, ist aber noch lange nicht gesagt, daß sie der ausschließliche Ort der Zuckerproduktion sei. Das ist gewiß nicht der Fall.

Die Auffassung der Phloridzinwirkung als eines »allgemeinen Drüsendiabetes mit überragender Beteiligung der Niere« und als einer Störung der vitalen Zuckerfixation [2] findet in dem Umstande eine Stütze, daß, wie bei einem Gallenfistelhunde gezeigt werden konnte, nach Phloridzininjektion sich nicht nur im Harne, sondern auch in der Galle Zucker findet [3]. Ein konstanter unmittelbarer Einfluß des Phloridzins auf die Glykogenbildung in der Leber konnte bei Durchblutungsversuchen nicht sichergestellt werden [4]. Man könnte sich also etwa vorstellen, daß die Zuckerausscheidung beim Phloridzindiabetes infolge der Tätigkeit von Drüsenepithelien ungefähr in der Art erfolgt, wie die Produktion des Milchzuckers in der Milchdrüse. Interessanterweise bewirkt übrigens, wie Beobachtungen an Milchkühen gelehrt haben, das Phloridzin auch eine Erhöhung des Zuckergehaltes in der Milch [5], welche allerdings möglicherweise durch eine Eindickung derselben infolge gesteigerter Diurese genügend erklärt wird [6]. Beachtenswerterweise hat UNDERHILL nach Ausschaltung der Nierenfunktion durch Phloridzinbeibringung eine Hyperglykämie zu erzeugen vermocht [7].

---

[1] N. ZUNTZ, Verh. d. Berl. Physiol. Ges. Arch. f. (An. u.) Physiol. 1895, S. 570. — Weitere Vers. an durchbluteten Nieren: A. BIEDL und KOLISCH, Verh. d. 18. Kongr. f. innere Med. 1900, S. 573. — Ebenso von F. W. PAVY, T. G. BRODIE und R. L. SIAU (London), Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 467.

[2] E. FRANK und S. ISAAK, Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 64, S. 326.

[3] R. T. WOODYATT (Chicago), Journ. of biol. Chem. 1910, Vol. 7, p. 133.

[4] B. SCHÖNDORFF und F. SUCKROW (Bonn), Pflügers Arch. 1911, Bd. 138, S. 538; gegenüber K. GRUBE, ebenda 1909, Bd. 128 und 1911, Bd. 139.

[5] CORNEVIN, Compt. rend. 1893, Vol. 116, p. 263.

[6] C. PORCHER, Compt. rend. 1908, Vol. 138, p. 1475.

[7] F. P. UNDERHILL (Yale Univers. New-Haven), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 13, p. 15.

Sehr lehrreich ist auch die Beobachtung, daß bei Menschen mit zuckerfreien Ödemen nach Phloridzin ein Zuckerübertritt in die Ödemflüssigkeit beobachtet worden ist (bei gleichzeitigem Sinken des Blutzuckers und ohne Übertritt von Zucker in den Harn[1]).

Über den feineren Mechanismus der so merkwürdigen Stoffwechselwirkung des Phloridzins ist wenig bekannt. Ob BÜRCKERS[2]) Beobachtung, derzufolge Phloridzin die spontane Oxydation des Traubenzuckers in alkalischer Lösung hemmt, mit der diabetogenen Wirkung etwas zu tun hat, läßt sich vorderhand schwerlich entscheiden. Bemerkenswert, wenngleich vorderhand einer Deutung kaum zugänglich, sind Versuche aus dem Laboratorium Salkowskis, welche gezeigt haben, daß aliphatische Alkohole mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen (Methyl-, Propyl-, Amylalkohol, Glyzerin), nicht aber solche mit gerader Zahl (wie Äthyl und Buthylalkohol) bei Phloridzintieren eine Erhöhung der Zuckerausscheidung bewirken[3]). Vielleicht eröffnet sich von hier aus ein Pförtlein, um dem Geheimnisse der Zuckersynthese in der Phloridzinniere näher zu kommen.

Mechanismus der Phloridzinwirkung.

Glyzerin wird bei Phloridzinhunden, wie bereits bei früherer Gelegenheit, als von den Zuckerquellen des Organismus die Rede war (s. o. Vorl. 56, S. 223) auseinander gesetzt worden ist, quantitativ zu Zucker umgeformt[4]). Interessanterweise unterdrückt das Phloridzin die Azetaldehydbildung durch überlebende Leberzellen von Warmblütern[5]).

Daß unter der Phloridzinwirkung sehr große Zuckermengen im Harne erscheinen können, die nach Verbrauch der Kohlehydratvorräte des Organismus auf Kosten der Eiweißkörper immer neu geliefert werden, könnte vielleicht damit erklärt werden, daß (— etwa in der Art, wie ein Toricellisches Vakuum die Tendenz hat, Gase an sich zu ziehen — der bekannte »horror vacui!« —) der Organismus ein Zuckervakuum im Blute einfach nicht duldet, vielmehr mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln auszufüllen bestrebt ist. — Wenn Sie aber nur ein wenig nachdenken, werden Sie selbst darauf kommen, daß das ja nur eine scheinbare Erklärung ist und keine wirkliche. Leider wimmelt es in der Physiologie von derartigen Scheinerklärungen; es ist das sicherste Kennzeichen eines verschwommenen Kopfes, wenn er vor übergroßer Gelehrsamkeit es selbst gar nicht merkt, daß ein neugeprägtes Wort ihn auf der Leiter der Erkenntnis noch um keine Stufe höher bringt.

Durch Kalkgaben wird beim Phloridzindiabetes die Zuckerausscheidung (zugleich mit der Stickstoff- und Azetonausscheidung) herabgesetzt[6]).

Nach OTTO LÖWI[7]) erscheint die Glukoseaufnahme durch Menschenerythrozyten ebenso wie aus Diabetikerplasma auch aus dem Plasma nach Phloridzininjektionen gehemmt, was derart verstanden werden könnte, daß auch im Phloridzinplasma ein Hemmungskörper (Glukämin, siehe Vorl. 57) auftritt.

Über den allgemeinen Stoffwechsel beim Phloridzindiabetes liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Für die Relation zwischen Zucker- und Stickstoffausscheidung hat sich nach den Untersuchungen von GRAHAM LUSK[8]) und seinen Mitarbeitern für phloridzindiabetische Hunde derselbe

Technik der Hervorrufung eines Phloridzindiabetes.

---

1) HERMANN und SACHS (Abt. Pal, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 1414.
2) BÜRCKER (Tübingen), Deutscher Physiol. Kongr. München 1911, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 1091.
3) P. HÖCKENDORF (Chem. Abt. Pathol. Inst., Berlin), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 281.
4) CHAMBERS and DUEL (bei Graham Lusk), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 21.
5) A. GOTTSCHALK (bei Neuberg), Arch. f. exper. Pathol. 1925, Bd. 106, S. 209.
6) M. JACOBY und ROSENFELD, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69, S. 155.
7) DIETRICH und O. LÖWI, Klin. Wochenschr. 1927, S. 313.
8) G. LUSK, Ernährung und Stoffwechsel 1910, S. 250 ff.; vgl. auch A. J. RINGER (Univ. of Pennsylvania), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 431.

Wert ergeben, wie für diabetische Menschen (D : N = 3,6 : 1). Bemerkenswerterweise bewirkt beim phloridzinvergifteten Tiere eine Phosphorinjektion, die beim normalen Tiere eine gewaltige Steigerung der N-Ausfuhr zur Folge hat, keine weitere Erhöhung des toxischen Eiweißzerfalles[1]. Als Symptome eines solchen wird man auch die beim Phloridzindiabetes beobachtete Steigerung der Kreatinin-[2] und Aminosäurenausscheidung[3] ansehen dürfen.

Aus den Untersuchungen von G. ROSENFELD, J. BAER u. a. geht hervor, daß eine Störung des Stickstoffgleichgewichtes, wie sie durch Hunger oder kohlehydratfreie Nahrung herbeigeführt wird, beim Phloridzintiere mit Fettmobilisierung und Azidose einhergeht. Die erstere kommt in einer Fettinfiltration der Leber zum Ausdrucke, insoferne das Fett aus anderen Körperteilen verschwinden und massenhaft in die Leber einwandern kann.

BRUGSCH nimmt auf Grund von Organbreiversuchen an, daß die Organe von Phloridzintieren (nicht nur die Niere) auf Zuckerbildung besonders eingestellt seien, und daß sich eine solche angeblich besonders auf Kosten von Fett (Fettsäuren und Glyzerin) vollzieht[4]. Auch JUNKERSDORF in Bonn nimmt eine Heranziehung des Fettes für die Zuckerbildung im Phloridzindiabetes an und bringt die Fettinfiltration der Leber sowie der Niere damit in Zusammenhang[5].

Insulin und Phloridzindiabetes.

Der Phloridzindiabetes wird von Insulin in charakteristischer Weise beeinflußt. Dasselbe steigert die Zuckerverbrennung und den respiratorischen Quotienten, bewirkt Glykogenspeicherung, schränkt den Eiweißzerfall ein und bringt die Azetonkörper aus dem Harne zum Verschwinden. Die Wirkung ist eine so regelmäßige, daß Phloridzintiere (ebensogut wie entpankreaste Hunde) zur Auswertung von Insulinpräparaten dienen können. Es wird angegeben, daß eine klinische Einheit (= $^1/_3$ Rochestereinheit) imstande sei, 0,28—0,48 g Zucker aus dem Harne eines Phloridzintieres verschwinden zu lassen[6].

Eiweiß und Fettstoffwechsel beim Phloridzindiabetes.

Die für die Zwecke vieler Stoffwechseluntersuchungen sehr wichtige Technik der Hervorrufung eines gleichmäßig verlaufenden Phloridzindiabetes ist namentlich von GRAHAM LUSK und M. RINGER sorgfältig ausgearbeitet worden. Der letztere ging z. B. derart vor, daß ein hungernder Hund dreimal täglich 2 g Phloridzin, gelöst in 25 ccm einer warmen Sodalösung von $1^1/_2$% subkutan injiziert erhielt: nach einigen Tagen

[1] W. E. RAY, T. S. MC DERMOTT und GRAHAM LUSK, Amer. Journ. of Physiol. 1899, Vol. 3, p. 139.

[2] C. G. L. WOLF und E. OSTERBERG (Cornell Univ. New-York), Amer. Journ. of Physiol. 1911, Vol. 28, p. 71.

[3] J. YOSHIKAWA (Kyoto), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 78, S. 475.

[4] TH. BRUGSCH, S. v. EXTEN, H. HORSTERS, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S. 49.

[5] P. JUNKERSDORF und Mitarbeiter, Pflügers Arch. 1924, Bd. 204, S. 127; 1925, Bd. 208, S. 617, 638. — Bei Hunden, die während der Phloridzinwirkung mit einer vollwertigen, fettarmen, dafür aber eiweiß- und kohlehydratreichen Kost ernährt wurden, blieb die charakteristische Fettinfiltration der Leber aus. Dafür erschien die Leber auffallend glykogenreich (bis 9%).

[6] M. RINGER (New-York, Labor. v. Graham Lusk), Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 58, p. 483. — A. R. COLWELL (Chicago, Otho Sprague Inst.), ebenda, 1924, Vol. 61, p. 289. — BRUGSCH, EXTEN, HORSTERS l. c. — GAEBLER and MURLIN (Rochester), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 66, p. 731. — NASH (Memphis), ebenda, p. 869.

stellte sich die Relation D/N auf 3—3,5 ein[1]. — Als noch zweckmäßiger aber hat sich die Methode von COOLEN erwiesen: Ein Gramm feingepulverten Phloridzins wird in 7 ccm Olivenöl suspendiert, täglich einem hungernden Hunde subkutan und aseptisch beigebracht. Das Tier stellt sich so meist ziemlich schnell auf eine annähernd konstante Relation ein, welche eine Überlagerung mit weiteren Versuchen gestattet[2].

Nachdem ich Ihnen nunmehr das Wesen der beiden wichtigsten, sozusagen klassischen Formen der experimentellen Glukosurie, des Pankreas- und Phloridzindiabetes, soweit mir dies eben möglich war und soweit der gegenwärtige Stand unseres Wissens dies gestattet, auseinandergesetzt habe, möchte ich Ihre Aufmerksamkeit zunächst einigen atypischen Zuckerausscheidungsformen, nämlich der Lävulosurie, Pentosurie und Laktosurie zulenken.

Lävulosurie.

Was zunächst die Lävulosurie betrifft, nimmt die Literatur über dieselbe, wie Sie aus den einschlägigen Artikeln von NEUBERG[3]), MAGNUS-LEVY[4]) und UMBER[5]) ersehen können, einen großen Umfang ein, — wie mir scheint, einen größeren, als ihrer wirklichen Bedeutung entspricht. Viele Fälle der älteren Literatur, welche auf Grund des polarimetrischen Verhaltens als Lävulosurie angesprochen worden sind, müßten schon deswegen ausgeschaltet werden, weil bei ihrer Beurteilung auf die Möglichkeit, daß die Linksdrehung etwa durch β-Oxybuttersäure oder durch gepaarte Glukuronsäuren hervorgerufen sein konnte, keine Rücksicht genommen worden ist.

Nachweis der Lävulose.

Man wird zur Erkennung einer Lävulosurie sich nicht mit der Feststellung einer Disproportionalität zwischen polarimetrischem Verhalten, Reduktionsvermögen und Gärungswerten begnügen dürfen, sondern direktere Reaktionen zur Anwendung bringen müssen. Es kommt da vor allem die Seliwanoffsche Probe[6]) in verschiedenen Modifikationen in Betracht, nämlich die beim Kochen mit Resorzin und Salzsäure entstehende Rotfärbung. Der Farbstoff geht bei sodaalkalischer Reaktion mit gelber Farbe in Essigäther über. Die Beurteilung des Ausfalles dieser Reaktion erfordert jedoch große Vorsicht; so kann die Gegenwart von Nitriten im Harne die Gegenwart von Lävulose vortäuschen[7]). Auch andere Farbenreaktionen sind für den Nachweis der Lävulose empfohlen worden, so die beim Kochen mit Diphenylamin und Salzsäure entstehende Blaufärbung[8]). Nach NEUBERG bildet das asymmetrische Me-

[1]) M. RINGER, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 432.

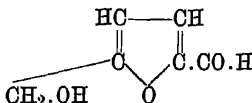
[2]) Vgl. DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1912/13. Vol. 13, p. 515. — A. FISCHER und M. WEISS, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 141.

[3]) C. NEUBERG, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., 1907, Bd. 2, S. 212—219.

[4]) A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd 8, S. 405—414.

[5]) F. UMBER, Lehrb. d. Ernährung, 1909, S. 249—253 und spätere Auflagen.

[6]) Diese Probe scheint mit der Bildung von Oxymethylfurfurol

```
        HC——CH
        ||   ||
  ——C    C.CO.H
      \  /
CH2.OH  O
```

zusammenzuhängen.

[7]) H. ROSIN, Salkowski-Festschr. zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1904, Bd. 34, S. 917. — L. BORCHHARDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 55, S. 241; 1909, Bd. 60, S. 411. — H. MALFATTI (Innsbruck), ebenda 1909, Bd. 58, S. 544. — O. ADLER (Prag), Pflügers Arch. 1910, Bd. 139, S. 93.

[8]) Vgl. die **Literatur:** A. JOLLES, Münchener med. Wochenschr. 1910, Bd. 57, S. 353.

thylphenylhydrazin $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{C_6H_5}\!>\!N{-}NH_2$ unter den in Betracht kommenden Zuckern nur mit der Lävulose direkt ein Osazon, mit den isomeren Aldehydzuckern (Glukose, Galaktose, Mannose) dagegen in der Regel nur die Hydrazone; NEUBERG hält (gegenüber den Einwänden, welche gegen die Eindeutigkeit dieser Reaktion erhoben worden sind)[1]) die Brauchbarkeit derselben aufrecht[2]).

Neben der erwähnten analytischen Schwierigkeit muß man sich aber, um die Literaturangaben über Lävulosurie richtig einzuschätzen, vor allem die Tatsache vor Augen halten, daß die Glukose und Lävulose unter der Einwirkung von Hydroxylionen außerordentlich leicht innerhalb und außerhalb des Tierkörpers ineinander übergehen können; so kann in alkalischem Zuckerharne, insbesondere beim Gebrauche alkalischer Wässer, leicht eine »urogene« Lävulosurie zustande kommen[3]). Während früher über die Lävulosurie bei Diabetes, als »gemischte Melliturie« viel gesprochen und geschrieben worden ist, sind sich die meisten neueren Untersucher darüber einig, daß eine echte Lävulosurie beim Diabetes, falls sie überhaupt vorkommt, sicherlich zu den allergrößten Seltenheiten gehört[4]). Gegenteilige Angaben dürften in Beobachtungsfehlern eine ausreichende Erklärung finden[5]).

Übergang von Glukose in Lävulose.

Reine Lävulosurie.

Eine spontane reine Lävulosurie scheint eine sehr seltene, nur in einigen wenigen Fällen einwandfrei nachgewiesene Anomalie zu sein, welche eine Beziehung zum Diabetes nicht erkennen läßt. Dieselbe wird von Lävulose- bzw. Rohrzuckerzufuhr, nicht aber von Traubenzucker beeinflußt und verschwindet bei kohlehydratfreier Kost[6]).

Was es mit dem Vorkommen der Lävulose im Fruchtwasser und Harne neugeborener Kälber[7]) für eine Bewandtnis habe, ist nicht klargestellt. Es ist mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden[8]), daß die von den Kälbern in den ersten Lebenstagen ausgeschiedene Lävulose vielleicht verschlucktem Fruchtwasser entstammen könnte.

Alimentäre Lävulosurie.

Im Laufe der letzten Jahre sind zahlreiche Beobachtungen über alimentäre Lävulosurie[9]) gesammelt worden, welche, wie STRAUSS zuerst beobachtet hat, vielfach mit einer gestörten Leberfunktion[10]) ein-

---

[1]) R. OFNER (Prag), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 3362.
[2]) C. NEUBERG, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 4616.
[3]) Vgl. H. KÖNIGSFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 1909, Bd. 69, S. 3/4.
[4]) L. BORCHHARDT l. c. — O. ADLER l. c. — H. MALFATTI l. c. — H. C. GEELMUYDEN (Christiania), Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 70, S. 287.
[5]) Vgl. die Kritik von BORCHHARDT über die Arbeit von W. VOIT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 182; 1909, Bd. 60, S. 411 und die Erwiderung darauf ebenda 1909, Bd. 61, S. 92.
[6]) Vgl. die **Literatur:** F. UMBER l. c. S. 250—251 und MAGNUS-LEVY l. c. S. 391.
[7]) L. LANGSTEIN und C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 4, S. 212.
[8]) A. MAGRUS-LEVY l. c. S. 390.
[9]) Der Mensch verwertet Fruktose etwa ebensogut wie Glukose, die Assimilationsgrenze liegt bei 100 g und darüber. — Bezüglich ihres Verhaltens beim Hunde lauten die Angaben widersprechend: Die einen meinen, sie werde ebensogut verwertet wie Glukose (HOFMEISTER, FR. BLUMENTHAL). — Andere sind aber der Ansicht, daß sie um sehr vieles schlechter verwertet wird (W. SCHLESINGER, DE FILIPPI). — Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion schieden normale Hunde, die 2 g Lävulose oder Dextrose pro Stunde und Kilo erhalten hatten, etwa 10% davon im Harne aus. Insulin verbesserte die Verwertung der Glukose, nicht aber diejenige der Lävulose. (M. WIERZUCHOWSKI, Otto Sprague Inst. Chicago, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 630).
[10]) J. WARKANY (Zeitschr. f. Kinderheilk. 1927, Bd. 42, S. 305) hat kürzlich über einen Fall von Lävulosurie bei einem Kinde mit Leberzirrhose berichtet. Die Dyszoo-

hergeht; so konnte man eine Herabsetzung der Toleranz für Lävulose bei Leberzirrhose, hochgradiger Gallenstauung, Phosphorvergiftung u. dgl. feststellen [1]. Die Tatsache, daß eine alimentäre Lävulosurie eine häufige Begleiterscheinung der Gravidität ist (s. o.), könnte vielleicht auch mit einer Störung der Leberfunktion zusammenhängen. Derartige Funktionsstörungen stehen zum echten Diabetes in einem bemerkenswerten Gegensatze, insoferne bei diesem, wie wir gesehen haben, die Toleranz für Lävulose in geringerem Maße herabgesetzt zu sein pflegt, wie diejenige für Dextrose.

Soviel also über die Lävulosurie.

Laktosurie.

Eine andere physiologisch nicht uninteressante Anomalie des Stoffwechsels ist die Laktosurie [2].

Das Studium derselben nimmt von einer Entdeckung Hofmeisters aus dem Jahre 1877 seinen Ausgangspunkt, der eine im Harne von Wöchnerinnen auftretende reduzierende Substanz als Milchzucker erkannt hatte.

Man hat sich seitdem über die Bedingungen, unter denen der Milchzucker in den Harn übergeht, ziemlich klare Vorstellungen gebildet. Wir wissen, daß sowohl dem Blute, als auch den Geweben im allgemeinen die Fähigkeit abgeht, den Milchzucker hydrolytisch zu spalten und seiner Verwertung zuzuführen, daher parenteral in die Zirkulation gelangender Milchzucker, wie wir schon früher gesehen haben, mit dem Harne zur Ausscheidung gelangt. Mag sein, daß der tierische Organismus durch wiederholte Injektionen von Milchzucker bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit erlangen kann, Milchzucker parenteral zu spalten und zu verwerten [3]; jedenfalls aber geht dem normalen Organismus dieses Vermögen ab.

Laktosurie der Wöchnerinnen.

Wir werden uns daher nicht darüber wundern dürfen, daß, wenn bei einer Wöchnerin, die doch gewaltige Milchzuckermengen mit der Milch ausscheidet, das Säugegeschäft plötzlich eine Unterbrechung erfährt, die Milchdrüse nicht augenblicklich aufhören wird, Milchzucker zu produzieren. Dieser gestaute Milchzucker wird aber schließlich auf dem Wege der Resorption in das Blut und von da aus naturgemäß in den Harn gelangen. So erscheint denn, wie viele Beobachtungen gezeigt haben, die Laktosurie häufig als eine Reaktion des Organismus auf eine plötzliche Entwöhnung, die, insbesondere bei guten Ammen, lange Zeit andauern kann. Bei Milchkühen ist Laktosurie eine physiologische Erscheinung [4].

---

amylie, d. h. das herabgeminderte Vermögen der Leber, Glykogen abzulagern, hat sich in diesem Falle in einem niedrigen Nüchtern-Blutzuckerwerte am Morgen und erhöhter Azetonbereitschaft geäußert.

[1] Vgl. die **Literatur** bei F. Umber, Salkowski-Festschr. 1904 und H. Hohlweg (Gießen), Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 97, S. 443.

[2] **Literatur über Laktosurie:** C. Neuberg, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1909, Bd. 2, S. 238—241. — A. Magnus-Levy, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 399—405.

[3] Vgl. J. S. Leopold und A. v. Reuss (Univ. Kinderklin., Wien), Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909, Bd. 8, S. 1, 453.

[4] Sieg, Arch. f. Tierheilkunde 1909, Bd. 35, S. 114, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1909, Bd. 39, S. 663.

Andererseits kann die Laktosurie aber auch schon kurz vor der Entbindung einsetzen, da sich um diese Zeit die Milchdrüse zu ihrem Geschäfte anschickt und das Kolostrum bereits Milchzucker enthält. C. v. NOORDEN und ZÜLZER haben aber auch in Fällen von Abortus, wo von einer richtigen Kolostrumbildung noch keine Rede war, die Beobachtung gemacht, daß der Organismus zu einer Milchzuckerausscheidung besonders geneigt war, in dem Sinne etwa, daß nach Zufuhr großer Dosen von Dextrose zwar nicht Glukosurie, wohl aber Laktosurie eintrat, das schwerer assimilierbare Kohlehydrat also gewissermaßen durch das leichter verbrennbare aus dem Stoffwechsel verdrängt wurde. C. v. NOORDEN hat dies als eine im Interesse des Säuglings sich vollziehende Maßregel gedeutet, insoferne der für das Säugegeschäft sich einstellende Organismus die Fähigkeit zur Milchzuckerzersetzung einbüßen soll[1]). Daß die im Harne säugender Individuen auftretende Laktose aus den Brustdrüsen stammt, scheint aus Beobachtungen hervorzugehen, denen zufolge bei säugenden Meerschweinchen die Laktose aus dem Harne verschwindet, wenn ihnen die Brustdrüsen amputiert worden sind. Andererseits liegen aber auch Beobachtungen vor[2]), denen zufolge die Abtragung der Milchdrüsen bei stillenden Ziegen Glukosurie (nicht Laktosurie) hervorruft. Diese (nicht ohne Widerspruch gebliebene)[3]) Beobachtung wurde in der Art gedeutet, daß die Leber darauf eingestellt ist, die in Funktion tretende Milchdrüse mit großen Traubenzuckermengen zu versehen, welche darin zu Milchzucker umgewandelt werden sollten. Wird nun dieser Traubenzucker von der Leber aus in Zirkulation gesetzt, ohne daß er, infolge Fehlens der Milchdrüsen, seinem natürlichen Zwecke zugeführt werden könnte, so wird eben eine Ausscheidung desselben im Harne der drohenden Hyperglykämie vorbeugen.

Laktosurie der Säuglinge.

Auf einem anderen Blatte steht die Laktosurie der Säuglinge, welche von LANGSTEIN und STEINITZ[4]) genauer studiert und auf eine pathologische Insuffizienz der enzymatischen Milchzuckerspaltung im Darme zurückgeführt worden ist. Es ist leicht verständlich, daß der ohne vorhergegangene Spaltung resorbierte Milchzucker, der für die Gewebe gewissermaßen eine körperfremde Substanz darstellt, im Organismus des Säuglings nicht verwertet werden kann. Bemerkenswerterweise haben übrigens C. v. NOORDEN und ZÜLZER[5]) auch bei nicht magendarmkranken Kindern im ersten Lebensjahre ansehnliche Mengen von Laktose im Harne auftreten gesehen, wenn man der Nahrung etwa 30 g Milchzucker zugefügt hatte. Es kann auch geschehen, daß von dem vor der Resorption im Darme gespaltenen Laktoseanteile zwar die leicht assimilierbare Glukose vollständig verbrennt, die sehr viel schwerer assimilierbare Galaktosekomponente aber unzersetzt die Nieren passiert derart, daß sich der Laktose im Harne auch Galaktose

---

[1]) Vgl. C. NEUBERG l. c. S. 240.

[2]) CH. PORCHER, Compt. rend. 1905, Vol. 140, p. 1279; 1905, Vol. 141, p. 73; Arch internat. de Physiol. 1909, Vol. 8, p. 356; Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 370.

[3]) C. FOÀ (Turin). Arch. d. fisiol. 8, zit. n. Biochem. Zentralbl. 1909, Bd. 8, S. 1587. — B. MOORE und W. H. PARKER (Yale Medical School), Amer. Journ. of Physiol. 1900, Vol. 4, p. 239. — A. MAGNUS-LEVY und L. ZUNTZ, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 382.

[4]) L. LANGSTEIN und F. STEINITZ, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 575.

[5]) C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., 1907, Bd. 2, S. 56.

beimengt. LUZATTO[1]) sah unter gewissen Versuchsbedingungen nach reichlicher Milchzuckerfütterung bei einem Hunde nur Galaktose, nicht aber Laktose im Harne zum Vorschein kommen.

Es leitet uns dies zu der vieldiskutierten Frage der alimentären Galaktosurie hinüber. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Organismus die Fähigkeit besitzt, die Umwandlung der Galaktose in Traubenzucker zu vollziehen; es beweist dies einerseits der Umstand, daß Galaktose ein Glykogenbildner ist, andererseits aber auch der quantitative Übergang derselben in Harnzucker beim schweren Diabetes. Immerhin ist die Verwertbarkeit der Galaktose im Organismus sicherlich weit geringer, als diejenige der Dextrose und Lävulose. Es ist dies insbesondere bei den Fleischfressern sehr auffallend, bei denen bereits nach geringen Galaktosegaben dieser Zucker in den Harn übertreten kann.

Alimentäre Galaktosurie bei Störungen der Leberfunktion.

Im Laufe der letzten Jahre hat die alimentäre Galaktosurie vielfach das Interesse der Kliniker in Anspruch genommen. Dieselben fahnden seit langer Zeit nach Mitteln, welche eine Beurteilung des Leberzustandes beim lebenden Menschen auf chemischem Wege gestatten. Nach den Untersuchungen R. BAUERS[2]) aus der v. Neusserschen Klinik, welche von vielen Seiten her eine Bestätigung erfahren haben[3]), scheint nun die alimentäre Galaktosurie immerhin die Möglichkeit zu gewähren, um eine Prüfung der Leberfunktion innerhalb gewisser Grenzen vorzunehmen. Während Lebergesunde nach Zufuhr von 30—40 g Galaktose fast die Gesamtmenge dieses Zuckers zerstören, pflegt bei gewissen Störungen der Leberfunktion ein ansehnlicher Bruchteil desselben im Harne zum Vorscheine zu kommen. Nach BAUERS Ansicht fällt die Probe auf alimentäre Galaktosurie bei Leberzirrhosen verschiedener Art, bei katarrhalischem Ikterus, bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie und tuberkulöser Fettleber positiv aus; dagegen soll sie bei der Stauungsleber, bei Cholelithiasis, bei Karzinomen, Tumoren, Echinokokken und Abszessen, sowie bei perihepatitischen Prozessen ebenso negativ sein, wie bei allen anderen Erkrankungen, bei denen die Leber nicht beteiligt ist. Doch ist auch diese Regel nicht ohne Ausnahme. So fand sich alimentäre Galaktosurie in einzelnen Fällen von BASEDOW, sowie in einem auf Ortners Klinik beobachteten Falle von paroxysmaler Tachykardie, der Zeichen von Vagotonie und Sympathikotonie aufwies[4]); bei Fällen solcher Art scheint übrigens die alimentäre Galaktosurie mit alimentärer Glukosurie vergesellschaftet zu sein.

Es ist BIERRY gelungen, eine alimentäre Galaktosurie künstlich zu erzeugen, indem er durch Chloroforminjektionen bei Hunden Leberläsionen schwerer Art hervorrief. Milchzucker verursacht bei solchen Tieren schon in Mengen von ein bis zwei Gramm, die vom normalen Tiere glatt verwertet werden, eine Ausscheidung von Galaktose im Harne[5]).

Pentosurie.

Eine weitere, zwar seltene, jedoch in physiologischer Hinsicht nicht uninteressante Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels ist die von SALKOWSKI (1892) entdeckte Pentosurie[6]).

---

[1]) R. LUZZATTO (Labor. Schmiedeberg, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1905. Bd. 52, S. 106.

[2]) R. BAUER, Wiener med. Wochenschr. 1906, S. 21, 2537; Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 35; Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 939—941, vgl. dort die **Literatur.**

[3]) v. REUSS, BONDI und KÖNIG, NEUGEBAUER, JEHN und REISS u. a.

[4]) H. POLITZER (Klinik Ortner, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 1303; vgl. auch: E. REISS und W. JEHN, R. ROUBITSCHEK (Klinik Schwenkenbecher, Frankfurt a. M.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 187, 225.

[5]) H. BIERRY, C. R. Soc. de Biol. 1906, Vol 61, p. 204.

[6]) **Literatur über Pentosurie:** C. NEUBERG, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3 I, S. 405—410. — v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1907, Bd 2, S. 219 bis 224. — H. UMBER, Lehrb. d. Ernährung 1909, S. 242—248. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8. S. 414—419.

Beim Aufbau der Zellkerne tierischer Zellen treten die Pentosen stark in den Hintergrund. Wir haben gehört (Vorl. 11, S. 133—135), daß für die pflanzlichen, nicht aber für die tierischen Nukleinsäuren Pentosekomplexe typisch sind, wenngleich man in der Guanylsäure (aus Pankreas) sowie in der Inosinsäure aus Muskel Ribose nachzuweisen vermochte. Die in dieser Form im Tierkörper angehäuften Pentosemengen können aber unter allen Umständen nur minimale sein.

Alimentäre Pentosurie.

Eine andere bedeutsamere Beziehung der Pentosen zu Vorgängen des tierischen Stoffwechsels ergibt sich aus dem Umstande, daß Pentosane, die Muttersubstanzen der Pentosen, im Pflanzenreiche weit verbreitet vorkommen. Welche Rolle dieselben bei der Ernährung der Pflanzenfresser spielen, wird man leicht ermessen können, wenn man sich vergegenwärtigt, daß manche Futterstoffe zu einem Viertel und darüber aus Pentosanen bestehen. Wenngleich ein direkter Übergang von Pentosen in Traubenzucker bzw. Glykogen recht wenig wahrscheinlich geworden ist und ja auch nur mit Hilfe komplizierter synthetischer Vorgänge denkbar wäre, ist es auch andererseits von vornherein wenig wahrscheinlich, daß die Pentosen (etwa durch Gärungsvorgänge im Darme) derart zerstört werden, daß sie als Energiequellen für den Organismus gänzlich verloren gehen. Während Pfanzenfresser recht große Mengen von Pentosen zu verbrennen vermögen, liegt die Assimilationsgrenze für solche beim Menschen (trotzdem auch dieser nach Zufuhr größerer Pentosenmengen immerhin einen Teil derselben in seinem Organismus zerstört) auffallend niedrig derart, daß schon nach Aufnahme von einem Gramm oder einem Bruchteile eines Grammes von Xylose, Arabinose, Rhamnose u. dgl. die Pentosenreaktionen im Harne positiv ausfallen können. Es ist daher nicht zu verwundern, daß eine alimentäre Pentosurie geringen Grades (wie die Beobachtungen F. Blumenthals und anderer gelehrt haben), insbesondere nach dem Genusse von Früchten (Kirschen, Pflaumen, Äpfeln) und anderen Vegetabilien ein anscheinend häufiger Befund ist[1]).

Chronische Pentosurie.

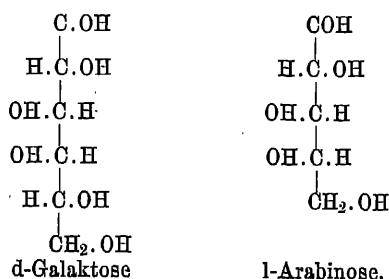
Bei der chronischen Pentosurie, von der nur mehrere Dutzend Fälle bekannt sind, handelt es sich meist um die Ausscheidung razemischer Arabinose[2]). — Es ist das ein Ausnahmsfall des Auftretens eines Razemkörpers im tierischen Organismus. — Der Pentosengehalt im Harne bleibt meist unter 1⁰/₀, die Tagesausscheidung unter 20 g. In einzelnen Fällen ist auch die Ausscheidung optisch aktiver Pentosen, insbesondere auch von Ribose beschrieben worden. Es handelt sich um eine harmlose Anomalie, die mit Diabetes nicht das mindeste zu tun hat und unabhängig ist von der Zufuhr von Kohlehydraten und Nukleoproteiden. Der Ursprung der Harnpentose ist unbekannt. Neuberg hat auf Grund der sterischen Konfiguration auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Galaktose und Arabinose hingewiesen:

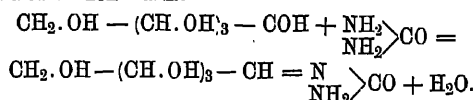
---

[1]) Während ein Kaninchen 4 g p. K. Pentose zu bewältigen vermag, wird ein Hund mit 1 g p. K. nicht mehr fertig; ein Mensch leistet anscheinend noch viel weniger: schon nach $^1/_4$ g können Pentosenreaktionen im Harne auftreten.

[2]) Zerner und Waltuch (Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 58, S. 410) meinten, daß es zweierlei Arten von Pentosurie gebe: Ausscheidung von d-l-Arbinose oder aber Ausscheidung eines Zuckers, welcher der Gruppe der d-Xylose angehöre. — Levene und La Forge (Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18) fanden in einem Falle von Pentosurie eine Ketopentose (l-Lyxose) oder d-Xylose.

d-Galaktose	l-Arabinose
C.OH	COH
H.C.OH	H.C.OH
OH.C.H	OH.C.H
OH.C.H	OH.C.H
H.C.OH	CH_2.OH
CH_2.OH	

Nachweis der Pentosen.

Die meisten Pentosuriker sind eine Zeit lang für Diabetiker gehalten und als solche behandelt worden. Und doch ist der Nachweis einer Pentosurie durchaus nicht schwierig. Schon bei Anstellung der Fehlingschen Probe wird es einem aufmerksamen Beobachter auffallen, daß die Flüssigkeit zunächst klar bleibt und erst nach längerem Sieden plötzlich und stoßweise reduziert wird. Diese Erscheinung findet nach NEUBERG in dem Umstande ihr Erklärung, daß die Pentose sich im Harne in Form eines Ureides finden kann:

$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-COH+\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\!\!>CO=$$
$$CH_2.OH-(CH.OH)_3-CH=\begin{matrix}N\\NH_2\end{matrix}\!\!>CO+H_2O.$$

Erst nach Maßgabe, als ein solches Ureid durch hydrolytische Einwirkungen aufgespalten, die Aldehydgruppe demnach freigelegt wird, kann die Reduktion vor sich gehen; daher sicherlich viele Angaben über den Pentosegehalt von Harnen viel zu niedrig sind.

Bei einiger Aufmerksamkeit wird es dann bei Untersuchung eines Pentosurikerharnes eventuell auffallen, daß der reduzierende Harn weder gärfähig noch optisch aktiv ist. Die Phenylhydrazinprobe gibt schöne gelbe Osazonnadeln, deren Schmelzpunkt aber bedeutend niedriger liegt, als derjenige des Glukosazons. Die Überführung der Arabinose in ein Diphenylhydrazon ist nach NEUBERG und WOHLGEMUTH auch für die quantitative Bestimmung der Arabinose bei Gegenwart anderer Kohlehydrate verwertbar. Schließlich sind die Tollensschen Proben in ihren verschiedenen Modifikationen, nämlich die grünblaue Färbung beim Erhitzen mit Orcin und Salzsäure, sowie die analoge Rotfärbung mit Phloroglucin und das spektrale Verhalten der mit Amylalkohol ausgeschüttelten Farbstoffe, sehr wohl brauchbar, wenn auch nicht absolut eindeutig. JOLLES empfiehlt, das isolierte Pentosazon der Destillation mit Salzsäure und sodann das furfurolhaltige Destillat der Orcinprobe zu unterwerfen; es soll so einer Verwechslung der Pentose mit einer Hexose oder einer gepaarten Glukuronsäure vorgebeugt werden.

Reaktion von Cammidge.

Im Anschlusse an die Besprechung der Pentosurie möchte ich die Reaktion von CAMMIDGE, welche vor einiger Zeit so viel Staub aufgewirbelt hat, kurz erörtern.

CAMMIDGE hat seinerzeit mitgeteilt, daß er eine für chronische Pankreaserkrankungen charakteristische Harnreaktion gefunden zu haben glaube. Die derselben zugrunde liegende Substanz konnte in der Weise dargestellt werden, daß der mit Salzsäure gekochte und mit Bleikarbonat neutralisierte Harn mit ammoniakalischem Blei gefällt wurde. Aus dem Niederschlage konnte nun durch Zerlegen mit Schwefelwasserstoff eine Lösung gewonnen werden, welche die gewöhnlichen Kohlehydratreaktionen und ein Osazon (anscheinend ein Pentosazon) gab. CAMMIDGE, der diese Reaktion bei Hunden, bei denen durch Eingriffe eine Pankreatitis künstlich hervorgerufen worden war, auftreten sah, gab derselben eine Deutung in dem Sinne, daß er sie mit der Ausscheidung von Fünfkohlenstoffzuckern, die den zerfallenden Nukleoproteiden des Pankreasgewebes entstammen, in Zusammenhang brachte. Viele spätere Untersucher haben den etwas umständlichen Vorgang von CAMMIDGE erheblich vereinfacht, insofern sie sich mit dem Nachweise begnügten, daß aus einem anscheinend zuckerfreien Harne nach Salzsäurehydrolyse ein Osazon darstellbar sei. Die Meinungen über den Wert der Reaktion sind sehr geteilt. Vielleicht rührt die Cammidge-

Reaktion einfach von einer Vermehrung des normalen Harndextrins her; sie kann auch bei Gesunden durch übermäßigen Kohlehydratgenuß hervorgerufen werden[1]).

Die Mitteilung von CAMMIDGE hat seinerzeit eine wahre Flut von Publikationen hervorgerufen. Ich habe oft darüber nachgedacht, von welchen Faktoren das Interesse, welches das große medizinische Publikum einer Beobachtung aus dem Gebiete meines Faches entgegenbringt, denn eigentlich zusammenhängt. Daß sich das Interesse vor allem solchen Gegenständen zuwendet, welche eine unmittelbare Nutzanwendung für die medizinische Praxis erhoffen lassen, ist durchaus begreiflich. Nicht im gleichen Maße verständlich aber ist die Tatsache, daß sich daß größte Interesse vielfach nicht etwa für klare und unzweideutige neue Tatsachen, die doch die wirklichen Fortschritte darstellen, kundgibt, sich vielmehr mit Vorliebe unklaren, verschwommenen und vieldeutigen Erscheinungen zuwendet, bei denen von einer wirklichen Präzisierung chemischer und physiologischer Begriffe gar keine Rede sein kann. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich dies mit dem Umstande in Zusammenhang bringe, daß es sehr viele Leute gibt, die auf die ziemlich großen Unbequemlichkeiten, die ein geregelter chemischer Lehrgang mit sich bringt, herzlich gerne verzichten; die jedoch im eigenen Interesse, sowie in demjenigen der Nachwelt nicht darauf verzichten wollen, ein neues Sternlein am Firmamente biochemischer Forschung erglänzen zu lassen. Dieselben haben nun erfahrungsgemäß eine unüberwindliche und instinktive Vorliebe für solche Forschungsgebiete, wo das Entdecken wesentlich leichter ist, als die Kontrolle der gemachten Entdeckungen durch andere.

Experimentelle Glukosurien verschiedener Art.

Mit den bisher erörterten Beispielen von Zuckerausscheidung im Harne ist die Zahl der bekannten Typen einer solchen Stoffwechselanomalie noch lange nicht erschöpft. Wir kennen noch eine große Zahl von Möglichkeiten, experimentelle Glukosurien durch Eingriffe der allerverschiedensten Art auszulösen. Die Übersicht über dieselben wird wesentlich erleichtert, wenn wir die Glukosurien infolge Nierenwirkung von vornherein von den Glukosurien infolge Hyperglykämie abtrennen.

Zu der ersteren Kategorie gehören, außer dem bereits besprochenen Phloridzindiabetes, noch gewisse, durch Nierengifte (wie Uran, Chrom und Sublimat) hervorgerufene Glukosurien.

Zuckerstich.

Die große Kategorie der mit Hyperglykämie einhergehenden Glukosurien umfaßt (abgesehen von dem eine Ausnahmsstellung einnehmenden Pankreasdiabetes) zahlreiche durch Sympathikusreizung wirksame Glukosurien. Die glukosurieauslösenden Faktoren gruppieren sich wiederum zu zwei Kategorien: einerseits solche, welche (analog der Piqûre) eine Reizung nervöser Zentren bedingen (die auf dem Wege der sympathischen Bahnen, speziell der Splanchnici, zur Leber fortgeleitet wird und die letztere veranlaßt, ihre Glykogendepots auszuschütten); andererseits aber solche, welche (analog dem Suprarenin) eine Reizung peripherer Sympathikusendigungen verursachen.

Das Wesen des Zuckerstiches von CLAUDE BERNARD ist soweit aufgeklärt, daß wir wissen, auf welchen Wegen jene Nervenimpulse verlaufen, welche die nach Verletzung des Bodens des vierten Hirnventrikels auftretende Glukosurie auslösen. Diese Nervenbahn verläuft vom »Zuckerzentrum« aus in das Halsmark, von da aus durch Verbindungsäste in das untere Hals- und obere Brustganglion des Sympathikus und von da aus weiter durch die Bahnen der Splanchnici zur Leber. Wir wissen ferner,

---

[1]) PEKELHARING und HOOGENHUYZE, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 91. — LAMÉRY und HOOGENHUYZE, Malys Jahresber. 1914, Bd. 44, S. 531.

daß die Reizung des zentralen Vagusstumpfes und zahlreicher sensibler (und insbesondere auch viszeraler) Nerven das Zuckerzentrum in Aktion zu setzen vermag und daß die verschiedensten anatomischen Läsionen des Zentralnervensystems (durch Traumen, Tumoren, Abszesse, Blutungen u. dgl.) im gleichen Sinne wirken können. Auch psychische Affekte können zur Glukosurie führen. So hat man bei Katzen, die in einen Käfig gesperrt und eine halbe Stunde lang von einem Hunde angebellt worden waren derart, daß ihnen der Widersacher offenkundig »auf die Nerven ging«, Glukosurie beobachtet[1]).

Von der Möglichkeit eines Zusammenhanges der Piqûreglykosurie und der sekretorischen Tätigkeit der Nebenniere war schon bei früherer Gelegenheit die Rede.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch darauf aufmerksam machen, daß nach operativen Eingriffen der mannigfachsten Art Glukosurie beobachtet worden ist; insbesondere ist dies bei Reizung des Darmes und des Peritonaeums der Fall. Schon die Einführung eines Darmrohres kann diesen Effekt hervorrufen. Bei Hunden und Katzen findet sich schon nach einfacher Eröffnung der Bauchhöhle, bei Kaninchen schon nach einfacher Fesselung ans Operationsbrett oft Zucker im Harne oder doch wenigstens Hyperglykämie[2]). Man wird schwerlich mit der Vermutung fehlgehen, daß es sich bei allen derartigen Wirkungen, ähnlich wie bei der Piqûre, um eine Beeinflussung sympathischer Nervenapparate und um eine Ausschüttung von Glykogen aus den Depots handelt[3]).

Aber auch eine Parasympatikusreizung soll unter Umständen zu Glukosurie führen. So tritt bei Hunden nach Cholin und Azetylcholin Hyperglykämie auf[4]). Bei einem Menschen, bei dem wegen Asthma eine doppelseitige Sympaticotomie vorgenommen worden war, hat man einige Monate später alimentäre Glukosurie auftreten gesehen, die nach Ausschaltung des Parasympatikus durch Atropin wieder verschwunden ist[5]).

Toxische Glukosurie.

Man ist geneigt, manche Formen toxischer Glukosurie, wie diejenige im Verlaufe der Koffein- und Strychninvergiftung, auf eine der Piqûre analoge zentrale Nervenreizung zurückzuführen. Für andere chemische Noxen, wie Äther, Chloroform, Morphium, Amylnitrit, Kurare, Kohlenoxyd sind die verschiedensten Erklärungsmöglichkeiten erörtert worden, ohne daß bisher darüber Einigung erzielt worden wäre[6]).

---

[1]) Cannon, Strohl and Wright, Amer. Journ. of Physiol 1911, Vol. 29, p. 280.

[2]) Katz und Lichtenstern, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 60, S. 313. — Hirsch und Reinbach, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 91.

[3]) Der Zuckerstich geht mit Blutdrucksteigerung, Vergrößerung der Leber durch Hyperämie, Auftreten von Milchsäure im Harne und veränderter Atmung einher. Man könnte auch daran denken, daß er zur Gruppe der durch Asphyxie hervorgerufenen Glukosurien gehöre (Neubauer). Die Ablagerung des Glykogens in der Leber scheint unter der Herrschaft des N. Vagus, der Abbau des Glykogens zu Zucker unter der Herrschaft des Sympathikus zu stehen. Die sympatischen Endorgane können, ebenso wie durch Adrenalin, auch durch andere Reize erregt werden (vgl. Allers, Nervensystem und Stoffwechsel, Zeitschr. f. Neurol. Bd. 19, S. 260). — Morita im Laboratorium von Hans Horst Meyer (Arch. f. exper. Pathol. 1915, Bd. 78) hat festgestellt, daß Fesselung, Reizung sensibler Nerven u. dgl. auch bei großhirnlosen Tieren Hyperglykämie hervorruft, daß diese also unabhängig von der Psyche erfolgen kann. — Der »Kältestich« (Zwischenhirnstich nach Leschke) der einen Abfall der Temperatur bis auf 33° zur Folge hat, führt zu Hyperglykämie und Glukosurie, nicht aber der »Wärmestich«. (Morita und Naito, Sendai, Tohuka Journ. 1921, Vol. 2, p. 403 und 562).

[4]) Nach Bornstein, Bertram (Hamburg), Zeitschr. f. exper. Med. 1924, Bd. 43, S. 407, 421.

[5]) Bertram, Münchener Med. Wochenschr. 1925, 19.

[6]) **Literatur über toxische Glukosurien:** K. Glässner, Wiener Klin. Wochenschr. 1909, Nr. 26.

Man hat zwei Hauptgruppen toxischer Glykämien unterschieden: parasympathische (Typus Pilokarpin) und sympathische (Typus Adrenalin). Beide bewirken Zuckerbildung aus Glykogen. Aber angeblich erhöhen nur die ersteren den respiratorischen Quotienten als Ausdruck einer sofortigen Zuckerverbrennung[1].

Die durch Diuretin hervorgerufene Hyperglykämie und Glukosurie tritt auch bei doppelseitig splanchnektomierten Kaninchen auf, also nach Unterbrechung jener Bahnen, welche den Piqûrereiz zur Leber leiten; sie kann also nicht ausschließlich durch chemische Reizung des Zuckerzentrums bedingt sein, wenn die letztere auch sicherlich eine Rolle dabei spielt[2].

Salzglukosurie.

Auf eine direkte Reizung des Zuckerzentrums wird auch die »Salzglukosurie« bezogen. Die Injektion größerer Mengen einer verdünnten (etwa 1prozentigen) Kochsalzlösung in das Gefäßsystem eines Tieres kann nach M. H. FISCHER eine Glukosurie auslösen, welche nach Durchschneidung der Splanchnici ausbleibt. Eine Glukosurie viel schwereren Grades kann man jedoch erzielen, wenn man die Salzlösung, statt in eine Vene, direkt in die Arteria vertebralis des Versuchstieres einströmen und so unmittelbar auf die nervösen Zentren einwirken läßt. Auch Injektion von Seewasser, das auf den osmotischen Druck des Blutes verdünnt worden ist, bewirkt Glukosurie. Die durch Kochsalz hervorgerufene Glukosurie kann bis zu einem gewissen Grade durch Injektion von Kalium- und Kalziumsalzen gehemmt werden[3]. Die Injektion konzentrierter Salzlösungen erzeugt ausgesprochene Hyperglykämie, wobei jedoch (anscheinend infolge einer Änderung der osmotischen Druckverhältnisse) die Nierenarbeit gestört ist und die Glukosurie ausbleiben kann[4].

Lösungen von Ammoniumchlorid oder Magnesiumsulfat, Katzen subkutan injiziert, bewirken mehrstündige Hyperglykämie und Glukosurie gleichzeitig mit Pupillenerweiterung, Erniedrigung der Körpertemperatur und Atmungsbeschleunigung, anscheinend infolge Reizung des Zuckerzentrums[5].

Abkühlungsglukosurie und andere Glukosurieformen.

Einer kurzen Erwähnung bedarf schließlich auch noch die »Abkühlungsglukosurie«, die von BÖHM und HOFFMANN und später von ARAKI beobachtet worden ist, wenn sie die Körpertemperatur warmblütiger Tiere durch kalte Bäder, Einpacken in Schnee u. dgl. auf ein tiefes Niveau herabgedrückt hatten. GLÄSSNER[6] konnte bei Individuen, die einen Selbstmordversuch durch einen Sprung ins kalte Wasser unternommen hatten, gleichfalls Glukosurie nachweisen. Ob das gleichzeitige Auftreten von Milchsäure, das auf eine Zusammenwirkung von Sauerstoffarmut und ge-

---

[1] A. BORNSTEIN und E. MÜLLER (Hamburgs), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 126.

[2] Untersuchung aus den Instituten von H. H. MEYER in Wien und O. LÖWI (Graz): L. POLLAK. NISHI, JARISCH; ferner MIKAMI, Japanese Journ. of med. Sciences, IV. Pharm. Vol. 1, p. 121.

[3] M. H. FISCHER. Pflügers Arch. 1905, Bd. 109, S. 1 und frühere Mitteilungen. — O. H. BROWN, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 10, S. 378. — T. C. BURNETT (Univ. of Calfornia), Journ. of biol. Chem. 1908, Bd. 4, S. 57; Bd. 5, S. 351.

[4] G. WILENKO (Lemberg), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 66, S. 143.

[5] MORITA, Tohoku Med. Journ. 1923, Vol. 3. — Man hat daran gedacht, daß Glukosurien dieser Art in letzter Linie vielleicht durch Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere ins Blut bedingt seien. Es hat sich aber herausgestellt, daß eine Chlorammonium-Fesselungs- und Ätherhyperglykämie auch beim nebennierenlosen Kaninchen auftreten kann. (SATAKE, HIRAYAMA, TAOHI, Sendai, Tohoku Journ. 1296, Vol. 8, p. 26, 37, 41.)

[6] K. GLÄSSNER, Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 30.

steigerter Muskeltätigkeit zu beziehen sein dürfte, zu der Glukosurie eine unmittelbare Beziehung hat, mag dahingestellt bleiben. Auch bei Fröschen kommt es infolge intensiver Kältewirkung zu einer Glukosurie, die von M. LÖWIT[1]) in dem Sinne gedeutet worden ist, daß die oxydativen Prozesse behindert werden und daß infolgedessen eine Störung des Zuckerverbrauches, eine Schädigung der Nierendichtigkeit und Glukosurie zustande kommen kann.

Es gibt noch eine Anzahl anderer, nicht uninteressanter Glukosurieformen. So sinkt nach F. HOFMEISTER bei jungen Hunden die Kohlehydrattoleranz infolge ungenügender Ernährung bedeutend. Dieser »Hungerdiabetes« scheint ein Säurediabetes zu sein und mit der Azidose zusammenzuhängen[2]).

Fast jede Frau soll während der letzten Monate der Gravidität an einer latenten renalen Diabetes laborieren, der durch erhöhte Zuckerzufuhr manifest werden kann[3]).

Versicherungsärztliche Begutachtung von Glukosurien.

Angesichts der großen Mannigfaltigkeit von Glukosurie ist die ärztliche, insbesondere auch versicherungsärztliche Begutachtung von Glukosurien, ein praktisch wichtiges und oft keineswegs einfaches Problem[4]).

Es gibt eine »Glukosuria innocens (Salomon) bei jungen Leuten mit nicht mehr als 1% Zucker im Harne, ohne Erhöhung des Blutzuckerspiegel, unabhängig von Diät und Insulin.

Es existiert ferner ein sehr gutartiger Altersdiabetes ohne Neigung zur Progression, leicht durch die Diät beeinflußbar, ohne Komagefahr, wohl aber mit Neigung zu Arteriosklerose.

HEYMANS VAN DEN BERGH schlägt als versicherungsfähig (mit erhöhter Prämie) Leute vor, welche folgende Bedingungen erfüllen: der Zucker darf nicht vor dem 35. Jahre nachgewiesen sein. Subjektives Wohlbefinden, Fehlen schwerer Komplikationen. Gute Ernährungsbedingungen, am besten etwas Korpulenz; günstige äußere Lebensumstände. Geringer Zuckergehalt des Harnes (höchstens 1—2%) bei normalen Harnmengen. Bei strenger Diät muß der Harn zuckerfrei werden. 50 bis 100 g Brot müssen ohne Zuckerausscheidung vertragen werden. Die Azetessigsäurereaktion mit Eisenchlorid muß negativ sein.

Zuckerbestimmung im Harne.

Zuckerbestimmung im Harne.

Ich möchte nur noch einige Worte über die Zuckerbestimmung im Harne hinzufügen, ohne auf diesen Gegenstand, der in den Handbüchern der Harnchemie einen gewaltigen Raum einnimmt, irgendwie näher eingehen zu können.

Der Praktiker, insoweit er über einen guten Polarisationsapparat verfügt, wird die polarimetrische Bestimmung ihrer großen Bequemlichkeit halber (— der mit Bleiessig entfärbte Harn wird direkt untersucht —) meist jeder anderen Bestimmung vorziehen. Daß ihre Resultate durch die Anwesenheit anderer optischer aktiver Körper, insbesondere der linksdrehenden β-Oxybuttersäure weitgehend gefälscht werden, liegt auf der Hand.

---

1) M. LÖWIT, Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 60.
2) H. ELIAS, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 52.
3) E. FRANK, Arch. f. exper. Path. 1913, Bd. 72. — LÉPINE, Semaine méd. 1913.
4) E. CZYHLARZ, Wiener klin. Wochenschr. 1927, S. 730.

Unter den Reduktionsmethoden hat die Fehlingsche Bestimmung lange Zeit ihren Rang behauptet. Diese beruht darauf, daß eine abgemessene Menge heißer Kupfersulfat-Seignettesalzlösung von genau bekanntem Kupfergehalte aus einer Bürette mit dem entsprechend verdünnten Harne so lange versetzt wird, bis die ganze Kupfersulfatmenge eben verbraucht ist. In praxi bereitet der unscharfe Endpunkt der Reaktion große Schwierigkeiten. Man kommt um dieselben teilweise herum, wenn man durch Zusatz von Magnesiumsulfatlösung (nach E. LENK) ein sehr schnelles Absetzen des entstandenen Kupferoxydulniederschlages erzwingt[1]). FOLIN empfiehlt an Stelle des Seignettesalzes zur Bereitung von Kupferlösungen zur Zuckertitration das Natriumphosphat, welches Kupferoxyd ebensogut in Lösung hält[2]).

Die Titration nach KNAPP beruht auf der Reduktion alkalischer Quecksilberzyanidlösung zu metallischem Quecksilber.

Nach PFLÜGER-ALLIHN wird das ausgeschiedene Kupferoxydul nach Überführung in metallisches Kupfer gewogen.

Das Titrationsverfahren von PAVY-KUMAGAWA-SUTO, das in ammoniakalischer Lösung arbeitet, hat den Vorteil auch bei Gegenwart von Ammonsalzen anwendbar zu sein. Das Prinzip des Verfahrens nach BANG beruht darauf, daß der zuckerhaltige Harn mit einer überschüssigen Lösung von Kaliumkarbonat, Rhodankalium und Kupfersulfat gekocht wird, welche eine genau bekannte Menge dieses letzteren enthält. Nach Maßgabe des vorhandenen Zuckers wird das blaue Kupfersulfat zu farblosem Kupferrhodanür, das in Lösung bleibt, reduziert. Die überschüssigen gelösten Kupriionen werden nun durch eine Titration mit gelöstem Hydroxylaminsulfat bis zum Verschwinden der blauen Färbung ermittelt. Aus der ursprünglich vorhandenen Kupfersulfatmenge und der verbrauchten Hydroxylaminmenge wird die Zuckermenge berechnet.

Alle diese und andere Methoden sind aber gegenwärtig von der vorzüglichen Zuckerbestimmungsmethode GABRIEL BERTRANDS größtenteils verdrängt worden. Dabei wird der zu bestimmende Harn mit überschüssiger Kupfersulfat-Seignettesalzlösung unter bestimmten Versuchsbedingungen gekocht. Das abgeschiedene Kupferoxydul wird auf einem Asbestfilter gesammelt, gewaschen, sodann in einer Lösung von Ferrisulfat in starker Schwefelsäure in Lösung gebracht. Nach Maßgabe als Kupferoxydul auf dem Filter vorhanden war, wird eine entsprechende Menge von Ferrisulfat zu Ferrosulfat reduziert, was am Auftreten der grünen Färbung des letzteren kenntlich wird. Jetzt handelt es sich nunmehr darum, die Menge des entstandenen grünen Ferrosulfats titrimetrisch zu bestimmen. Die geschieht mit Hilfe einer (auf Oxalsäure genau eingestellten) Permanganatlösung, die man tropfenweise aus einer Bürette zusetzt. Solange noch Ferrosulfat vorhanden ist, erscheint die Flüssigkeit grün. Im Augenblicke aber, wo alles Ferrosulfat wieder zu Ferrisulfat oxydiert ist, kündigt sich der erste Tropfen überschüssigen Permanganates durch scharfen Farbenumschlag aus grün in rosa an. Aus der Menge verbrauchter Kubikzentimeter der Permanganatlösung kann direkt die ursprünglich vorhandene Zuckermenge berechnet werden.

---

[1]) E. LENK, Deutsche med. Wochenschr. 1917, S. 43. Man verwendet 0,001 $MgSO_4$ auf 1 ccm Fehling I.

[2]) O. FOLIN and MC ELLROY, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 33, p. 513.

LX. Vorlesung.

Zuckerzerstörung im Organismus — Glukuronsäure.

Ich beabsichtige die Reihe der Vorlesungen, welche die Frage des Kohlehydratstoffwechsels zum Gegenstande haben, mit einer Erörterung des Glykolyseproblems[1] fortzusetzen. Wenngleich ich damit einen recht unsicheren Boden betrete, kann ich der Frage, wie der Organismus die Zuckerzerstörung ins Werk setzt, als einer der Hauptfragen der physiologischen Chemie, doch nicht wohl aus dem Wege gehen.

Zymasen im Tier- und Pflanzenreiche.

Die Versuche, eine Antwort auf dieselbe ausfindig zu machen, reichen ziemlich weit zurück. Es ist wohl ganz natürlich, daß man dabei teilweise von einem Beispiele der Glykolyse in der Natur ausgegangen ist, das (— nicht gerade zum Heile der Menschheit —) eine kolossale praktisch-ökonomische Bedeutung gewonnen hat; ich meine die Alkoholgärung der Zucker durch Hefepilze. Es lag sicherlich nahe, sich die Frage vorzulegen, ob nicht etwa auch andere tierische und pflanzliche Zellen sich mit den Hefezellen in das Vermögen teilen, Zucker in Alkohol und Kohlensäure zu spalten.

Nachdem bereits Pasteur und Pfeffer die Vermutung ausgesprochen hatten, die erste Phase der Zuckerzerstörung in der Pflanze bestehe in einer anaëroben Bildung von Alkohol, der dann bei Sauerstoffzutritt zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, war es der Prager Biochemiker Stoklasa, dem das Verdienst gebührt, gemeinsam mit seinen Schülern experimentelles Material zur Stütze dieser Annahme herbeigeschafft zu haben. Nachdem E. Buchner Ende der neunziger Jahre die wichtige Entdeckung gemacht hatte, daß ein von der Lebenstätigkeit der Hefezellen losgelöstes Enzym, die Zymase, befähigt ist, Zucker zu Alkohol und Kohlensäure zu vergären, war der Boden für die Auffindung der Zymasen höherer Lebewesen vorbereitet. Unter Anwendung der von Buchner zur Herstellung der Hefezymase benützten Methode ist es Stoklasa und seinen Mitarbeitern gelungen (indem sie die Preßsäfte mit Alkoholäther fällten und den Niederschlag schnell trockneten), aus Rüben, Kartoffeln, Erbsen und grünen Pflanzenteilen Zymasen zu gewinnen, d. h. Enzyme, die eine stürmische Vergärung von Zucker zu Alkohol und Kohlensäure unter sicherem Ausschluß von Mikroorganismen zu bewerkstelligen vermochten. Weiterhin geht auch aus den Untersuchungen von Palladin und Kostytschew hervor, daß die anaërobe Atmung der

---

[1] **Literatur über Glykolyse:** Gottschalk, Kohlehydratumsatz in tierischen Zellen, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 2, S. 495—506. — W. Lipschitz und B. Rosenthal, Die Glykolyse, ebenda, S. 642—645.

Pflanzen wenigstens teilweise als eine Alkoholgärung erscheint, welche unabhängig von der Vitalität der Zellen infolge Enzymwirkung auch dann zutage tritt, wenn die Zellen durch Erfrieren abgetötet worden sind.

Man hat also gar keinen Grund, daran zu zweifeln, daß bei der anaëroben Atmung der Pflanzen eine Alkoholbildung mit im Spiele ist. Nun hat aber STOKLASA seine Befunde auf den tierischen Organismus übertragen und aus den verschiedensten Organen (Muskeln, Leber, Pankreas, Leukozyten usw.) Zymasen herstellen zu können geglaubt. Diese letzteren Befunde, die von zahlreichen Autoren nachgeprüft worden sind, haben nun zwar seinerzeit vereinzelte Bestätigungen erfahren, dafür aber um so mehr Widerspruch hervorgerufen[1]).

Seitdem hat sich aber der Standpunkt der führenden Physiologen in dieser Frage stark verschoben. Man hat so viele Analogien zwischen tierischem und pflanzlichem Stoffwechsel kennen gelernt, daß die Möglichkeit einer intermediären Alkoholbildung im tierischen Organismus (— zum großen Kummer aller Gegner des Alkoholgenusses —) wohl schwerlich mehr a limine abgelehnt werden kann. So sagt z. B. ABDERHALDEN[2]): »Es ist von größter Bedeutung, daß sich bei Verfolgung der Atmungsvorgänge ganz entsprechende Beobachtungen machen ließen, wie bei der alkoholischen Gärung. MEYERHOF[3]) verfolgte den Atmungsvorgang abgetöteter Hefezellen, d. h. er bestimmte den Sauerstoffverbrauch und fand, daß er aufhörte, wenn mit Azeton abgetötete Zellen abzentrifugiert und mehrfach mit Wasser ausgewaschen wurden. Wurde jedoch der wässerige Auszug aus Hefe, der für sich auch keine Atmung zeigte, zu den Zellen hinzugefügt, dann stellte sich wieder Sauerstoffverbrauch ein. .... Wird Muskelsubstanz zerkleinert und dann mit Wasser gründlich ausgezogen, dann verliert sie die Fähigkeit, Sauerstoff zu verbrauchen. Wird jedoch der wässerige Auszug wieder zugefügt, dann setzt die Atmung wieder ein! Man kann ihn vorher kochen, ohne daß der Erfolg des Zusatzes beeinträchtigt wird. Besonsonders wichtig ist nun die Feststellung, daß die durch Ausziehen mit Wasser inaktivierte Muskelsubstanz auch durch Zusatz von gekochtem und filtriertem Hefemazerationssaft wieder atmungsfähig wird: und umgekehrt kann man der Fähigkeit, Sauerstoff zu verbrauchen, beraubten Hefezellen durch Muskelkochsaft diese wiedergeben. Es gelang dann weiterhin, aus allen tierischen Organen durch Kochen jenen Stoff oder Stoffkomplex zu gewinnen, der notwendig ist, damit die Atmung vor sich gehen kann. Gleichzeitig enthält das Kochwasser auch das für die alkoholische Gärung unentbehrliche »Koferment«.

In der jüngsten, dieses Gebiet betreffenden Publikation eines japanischen Autors[4]) wird die Alkoholproduktion im Blute und Geweben von Menschen und Tieren als eine bewiesene Tatsache angesehen. Bei Asphyxie kommt es, bei gleichzeitiger Hyperglykämie, zu einer Alkoholanhäufung im Blute. Auch hat man im Harne zahlreicher Menschen

---

[1]) Wer sich für die Einzelheiten dieser Fehde, die mit mehr Leidenschaft als gut war, geführt worden ist, interessiert, sei auf die Darstellung in meinen »Problemen«, 1913, Bd. 2, S. 321—327, verwiesen.

[2]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chemie, 5. Aufl. 1923, Bd. 1, S. 126/127.

[3]) O. MEYERHOF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 101 und 102, Pflügers Arch. 1918/19, Bd. 170 und 175.

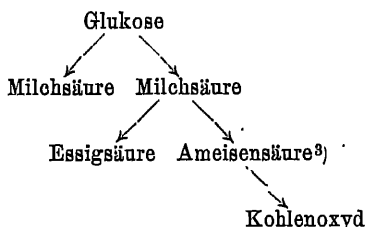
[4]) M. AOKI (Hakkaido-Univ.), Tokyo Biochem. Journ. 1925, Vol. 5, p. 70 und Vol. 6, p. 307.

(Psychosefälle) bei streng alkoholfreier Ernährung kleine Mengen anscheinend endogengebildeten Alkohols aufgefunden[1]).

Glykolyse im Blute.

Wir beginnen unsere Betrachtungen über die Zuckerzerstörung im Organismus am besten mit dem Studium der Blutglykolyse.

Wahrhaft prophetischen Geistes und den Erkenntnissen seiner Zeit weit vorauseilend, hat JUSTUS VON LIEBIG bereits im Jahre 1847 den Satz niedergeschrieben: »Zucker und Amylon verwandeln sich im Blute in milchsaure Salze, die ebenso schnell wieder zerstört werden, wie sie sich bilden, und die sich nur da anhäufen, wo die Menge des Sauerstoffes kleiner wird.« 30 Jahre später hat CLAUDE BERNARD die Meinung ausgesprochen, daß bei der Milchsäurebildung im Blute Enzyme im Spiele seien. LÉPINE, ebenso wie ARTHUS, brachten die Vorgänge der Glykolyse im Blute mit den Leukozyten in Zusammenhang; letzterer wollte dieselbe als eine postmortale, mit dem Blutkörperchenzerfalle in Zusammenhang stehende Erscheinung aufgefaßt wissen[2]).

Wichtige Aufschlüsse über die Glykolyse im Blute haben eine Reihe sorgfältiger, neuerer Untersuchungen ergeben, die wir A. SLOSSE in Brüssel und seinen Mitarbeitern J. DE MEYER und E. VANDEPUT verdanken. Aus denselben geht zunächst hervor, daß die aseptische Glykolyse im Blute keinesfalls ein alkoholischer Gärungsvorgang ist; (auch die genaueste Prüfung ließ weder eine Spur von Alkohol- noch von Kohlensäurebildung erkennen). Die Zuckerzerstörung geht hier vielmehr interessanterweise derart vor sich, daß ein Molekül Glukose in zwei Moleküle Milchsäure, diese aber wiederum angeblich in Essigsäure und Ameisensäure zerfällt; aus der Ameisensäure können sehr geringe Mengen von Kohlenoxyd entstehen. Der Zuckerzerfall im Blute ist also nach SLOSSE durch das Schema

charakterisiert, welches bemerkenswerte Analogien mit dem Zerfallsmodus der Zucker unter der Einwirkung von Alkalien aufweist[4]).

J. DE MEYER[5]) stellte sich die Bildung des glykolytischen Blutfermentes derart vor, daß dasselbe in Form eines Profermentes durch die Leukozyten sezerniert,

[1]) E. HEILNER, Münchener Med. Woch. 1924, S. 1422.

[2]) Vgl. die **ältere Literatur über Blutglykolyse:** C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 1910, 3. Aufl., S. 478.

[3]) Kleine Mengen von Ameisensäure (etwa 0,013 g im Tagesharne) werden auch vom normalen Menschen ausgeschieden. Die Menge erscheint vermehrt nach Zuckerzufuhr, bei Diabetes sowie bei asphyktischen Zuständen [DAKIN, JANNEY and WORKMAN, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14, p. 341. — STEPPUHN und SCHELLBACH (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 80, S. 274. — STRISOWER (Klinik v. Noorden, Wien), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 398].

[4]) A. SLOSSE (Inst. Solvay, Brüssel), Arch. internat. de Physiol. 1911, Vol. 11, p. 153.

[5]) J. DE MEYER (Brüssel), Ann. de l'Inst. Pasteur 1908, Vol. 22, p. 778; Arch. intern. de Physiol. 1909, Vol. 7, p. 317; 1909, Vol. 8, p. 204; Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 23, Nr. 26; vgl. dort die **Literatur.**

sodann aber durch eine von den Langerhansschen Inseln des Pankreas produzierte Substanz, (welcher die Rolle einer »Substance sensibilisatrice« zufällt), aktiviert wird. E. VANDEPUT findet, in Übereinstimmung mit älteren Angaben LÉPINES, daß das glykolytische Vermögen des Blutes von Hunden nach Entfernung des Pankreas eine erhebliche Abnahme erleidet und daß Zusatz von Pankreasextrakt dasselbe wieder herstellt[1]. So drängt sich die Vermutung auf, daß die Aktivierung des glykolytischen Vermögens der korpuskulären Elemente des Blutes etwa nichts anderes als ein Spezialfall einer allgemeinen Regel sei, insoferne vielleicht jede lebende Zelle Zucker zu zerstören vermag und zur Ausübung dieses Vermögens der Mitwirkung eines vom Pankreas in die Blutbahn hinein sezernierten Aktivators bedarf. Es muß aber objektiverweise hinzugefügt werden, daß es bei neueren Untersuchungen[2] nicht gelungen ist, eine Steigerung der Blutglykolyse durch Insulin zu erzielen, und daß überhaupt die Angaben über Steigerung der Milchsäurebildung im Organismus unter Einwirkung des Pankreashormons wenig eindeutig lauten[3].

Daß es aber die geformten Elemente des Blutes und zwar gerade die Leukozyten sind, welche zu den glykolytischen Vorgängen im Blute in unmittelbarer Beziehung stehen, kann auf Grund der übereinstimmenden Angaben vieler Forscher nicht bezweifelt werden. Es scheint, daß die glykolytische Kraft der Leukozyten diejenige der Erythrozyten ganz erheblich übertrifft: ein Leukozyt soll in dieser Hinsicht soviel leisten, wie 100 Erythrozyten[4]. Aus dem flüssigen Systeme tritt, wie Untersuchungen an Empyemeiter gelehrt haben, der Zucker schnell an die weißen Blutzellen heran. Interessanterweise vermögen auch enteiweißte Eiterfiltrate eine erhebliche Zuckerzerstörung auszulösen[5].

Es steht dies in guter Übereinstimmung mit neuen Versuchen meines Laboratoriums, wobei in sterilen, zellfreien Filtraten von Mäusekarzinomen- und -sarkomen das glykolysierende Prinzip nachgewiesen werden konnte[6].

BAKKER[7] in Groningen hat kürzlich festgestellt, daß Leukozyten imstande sind, ihren Bedarf an Energie mittelst Spaltungsprozessen, bei denen Milchsäure zutage tritt, zu decken. Sie vermögen, ähnlich wie Karzinomzellen und verschieden von normalen Gewebezellen, auch aerob Milchsäure zu produzieren. (Vgl. Vorl. 40, S. 570.) Ihre Atmung vermag die Glykolyse also nicht zum Verschwinden zu bringen.

Nach neuen Versuchen, die W. FLEISCHMANN kürzlich in Warburgs Laboratorium ausgeführt hat, scheint das glykolysierende Vermögen von Exsudatleukozyten seiner Größenordnung nach hinter demjenigen von Tumorzellen (s. o. Vorl. 40, S. 569) nicht weit zurückzustehen[8]. Das glykolytische Vermögen des Blutfibrins[9] dürfte auf seinen Leukozytengehalt zurückzuführen sein. Neuerdings ist sogar die Meinung ausgesprochen worden, daß fast die gesamte Blutglykolyse auf die Leukozyten zu beziehen sei[10].

---

[1] E. VANDEPUT (Labor. v. Slosse, Brüssel), Arch. intern. de Physiol. 1910, Vol. 9, p. 294; vgl. auch: J. EDELMANN (Odessa), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 314.
[2] Y KAWASHIMA, Tokyo Journ. of Biochem. 1922, Vol. 2 und 1925, Vol. 4.
[3] Siehe o. Vorl. 57, »Einwirkung des Insulins auf die Milchsäurebildung im Organismus«.
[4] P. B. VAN STEENIS, Dissert. Utrecht 1924.
[5] LÖHNER (Graz), Pflügers Arch 1926, Bd. 214, S. 561.
[6] N. ALDERS, H CHIARI, D. LASZLÒ, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 180, S. 46.
[7] A. BAKKER (Groningen). Klin. Wochenschr. 1927, S. 252.
[8] W. FLEISCHMANN. Biochem Zeitschr. 1927, Bd. 184, S. 384; Bd. 187, S. 324.
[9] N. SIEBER (Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 560.
[10] DOWIDS (Johannisberg), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 1173.

Jedoch auch die Erythrozyten des Blutes sind mit einem glykolytischen Vermögen ausgestattet[1]), während ein solches dem Serum, sowie dem Plasma gänzlich abgeht[2]), ebenso auch den Blutplättchen[3]). Die Menge der im Blute neugebildeten Milchsäure ist nicht unbedeutend: sie beträgt pro 100 ccm Blut und Stunde etwa 0,01—0,02 g Milchsäure und kann durch Zuckerzusatz verdoppelt werden. Die Glykolyse ist geknüpft an die Unversehrtheit der Formelemente; Hämolyse hebt sie prompt auf[4]); auch hört sie beim Erwärmen jenseits 56° auf[5]). Das Verschwinden von Milchsäure ist aber nicht nur an die morphologische Unversehrtheit der Blutzellen gebunden, sondern auch mit der Lebenstätigkeit und der Atmung der Blutzellen verknüpft. Nach Untersuchungen aus Warburgs Laboratorium bringt ein Molekül veratmeten Sauerstoff 1—2 Moleküle Milchsäure zum Verschwinden, Blausäure hemmt die Atmung und steigert gleichzeitig die glykolytische Milchsäurebildung. Die letztere ist im Gesamtblute aber immerhin unvergleichlich (etwa 60—100mal) geringer als in Tumoren[6]), also sicherlich unvergleichlich geringer als in den Leukozyten; durch Toluol oder Chloroform wird die Glykolyse nicht gehemmt, insolange keine Hämolyse erfolgt[7]).

Geeignete Phosphatpuffermischungen vermögen die Glykolyse zu steigern[7]). Ob sich aber diese Glykolyse mit oder ohne Beteiligung organischer Phosphorverbindungen vollzieht, ist vorläufig eine unentschiedene Frage. Eine Untersuchung aus dem Laboratorium von Hopkins[8]) beantwortet sie im verneinenden Sinne. Dagegen erschließt Bierry[9]) aus Beobachtungen über Blutglykolyse in vitro mit und ohne Phosphatzusatz eine vorübergehende Bildung von Hexosephosphat. Jost (in Embdens Laboratorium) nimmt enge Beziehungen zwischen der Blutglykolyse und der Diphosphoglyzerinsäure (J. Greenwald) an. Der größte Teil des organischen Phosphors innerhalb der roten Blutkörperchen soll in Form dieser Verbindung vorhanden sein, die als Bruzinsalz abgetrennt werden konnte.

Während die Erythrozyten im Eisschranke ihr glykolytisches Vermögen unter Umständen recht lange Zeit hindurch bewahren, geht dasselbe im Brutschranke recht bald vorloren[10]).

Das Vermögen der Zuckerzerstörung im Blute ist keineswegs etwa auf Traubenzucker beschränkt. Es hat sich vielmehr herausgestellt, daß sowohl rote Blutkörperchen, als auch Leukozyten (ebenso wie auch sterile Nierenzellen) imstande sind, in Phosphatpuffermischungen auch Lävulose, Galaktose und Mannose leicht in Milchsäure umzuwandeln[11]). Was bei derartigen Vorgängen, deren Kinetik sogar

---

[1]) P. Rona und A. Döblin (Krankenh. Urban, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 32, S. 489. — A. Loeb, ebenda 1913, Bd. 49.

[2]) Kraske, Kondo, v. Noorden (Labor. v. Embden), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 81, 88, 94.

[3]) Aibara, Tokyo Journ. of Biochem. 1922, Vol. 1, p. 457.

[4]) P. Rona und F. Arnheim, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 35.

[5]) Koning, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1921, Vol. 65. — M. Bürger, Zeitschr. f. exper. Med. 1923, Bd. 31.

[6]) E. Negelein (Labor. v. Warburg), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 158, S. 130.

[7]) Kawashima l. c.

[8]) Irving (Labor. v. Hopkins), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 1320.

[9]) H. Bierry et L. Moquet, C. R. Soc. de Biol. 1925, Vol. 92, p. 593.

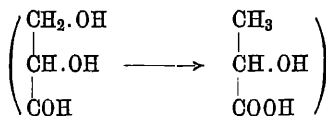
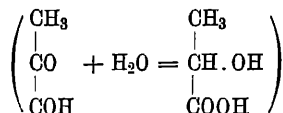
[10]) Kawashima l. c.

[11]) P. A. Levene and G. M. Meyer, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14, p. 149 551 und früheres; Ann. Inst. Pasteur 1916, Vol. 30.

bereits studiert worden ist[1]), sich eigentlich in chemischer Hinsicht abspielt, wissen wir nicht. Es ist die Vermutung geäußert worden, daß Glyzerinaldehyd[2])

$$\left(\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array}\right)$$

oder Methylglyoxal[3])

$$\left(\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COH \end{array} + H_2O = \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array}\right)$$

dabei als Vorstufen der Milchsäure auftreten sollen.

Kürzlich hat WARKANY[4]) in meinem Laboratorium die Frage untersucht, ob die Erythrozyten etwa die Fähigkeit besitzen, die glykolytisch gebildete Milchsäure (vielleicht im Sinne des vorerwähnten Schemas von SLOSSE) weiter zu zerstören. Es fanden sich jedoch keinerlei Anhaltspunkte für einen derartigen Vorgang, auch nicht unter Anwendung von Sauerstoff unter hohem Drucke in einer Bombe oder von »Koenzym« (Muskelkochsaft). (Allerdings läßt sich die Möglichkeit nicht ganz ausschließen, daß eine geringe Milchsäurezerstörung durch Überlagerung von gleichzeitiger Milchsäureneubildung überkompensiert und verdeckt sein könnte. Dies mag vielleicht abweichende Befunde NEGELEINS erklären.)

Organglykolyse.

Wir gelangen nunmehr zu dem überaus schwierigen Kapitel der Organglykolyse.

Wenn ich mir die gewaltigen Fortschritte, welche die Forschungen der letzten Jahre hier gezeitigt haben, so recht vor Augen führen will, so kann ich gar nichts besseres tun, als mir zu vergegenwärtigen, was ich selbst vor $1^1/_2$ Dezennien nach kritischer Erörterung der schon damals umfangreichen, aber herzlich unerquicklichen und verworrenen Literatur[5]) niedergeschrieben habe:

»Alles in allem bin ich der Meinung«, so schrieb ich damals, »daß die Hoffnung, dem Geheimnisse der Zuckerzerstörung im lebenden Organismus auf dem Wege von Organbrei- und Preßsaftversuchen näherzukommen, leider stark herabgesetzt ist .... Es wird eben schließlich nichts übrig bleiben, als sich beim Zuckerprobleme mit jener Erkenntnis abzufinden, zu der man beim Eiweißprobleme schon längst gelangt ist: daß das Geheimnis des Geschehens im Inneren der lebenden Zelle steckt und sich mit keinem Lösungsmittel daraus extrahieren läßt. Die Hoffnung, eine Fermentlösung zu bereiten, welche das Kunststück zuwege bringt, Eiweiß bei 40° zu Kohlensäure, Ammoniak und Wasser zu verbrennen, hat man schon seit langer Zeit aufgegeben. Auch beim Zuckerproblem wird es ohne Resignation nicht abgehen; schließlich kommt es in der Wissenschaft, wie im Leben darauf an, daß man auf das Unerreichbare vorläufig verzichtet und das Erreichbare dafür mit um so frischerem Mute anstrebt«.

Ich freue mich nun herzlich darüber, daß meine Resignation Unrecht behalten und meine Prophezeiung nicht eingetroffen ist. Einem ehrlichen

---

1) IRVING (Labor. v. Hopkins), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 613. Es handelt sich um eine lineare Reaktion mit dem Temperaturquotienten $Q_{10}{}^0 = 2.1$.

2) GRIESBACH teilweise mit OPPENHEIMER (Labor. v. Embden), Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 50 und 55.

3) P. A. LEVENE and G. M. MEYER, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14, p. 149, 551 und früheres; Ann. Inst. Pasteur 1916, Vol. 30.

4) J. WARKÁNY, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 184, S. 480.

5) **Ältere Literatur über Organglykolyse:** Siehe O. v. FÜRTH, Probleme 1913, Bd. 2, S. 328—331.

Naturforscher muß eben doch viel mehr daran liegen, seine Erkenntnisse wachsen und seine Wissenschaft fortschreiten zu sehen, als für seine Person recht zu behalten.

Wenn wir heute in der erfreulichen Lage sind, alle derartigen Dinge von einer höheren Warte aus zu betrachten, so sind wir dafür vor allem zwei Männern zu Danke verpflichtet: O. WARBURG und O. MEYERHOF.

Warburgs Forschungen.

Ähnliche Methoden und Gedankengänge, wie sie WARBURG[1]) auf dem Gebiete der Karzinomforschung zu Erfolgen verholfen haben (s. o. Vorl. 40, Bd. I, S. 568—573), sind auch der Erforschung der Organglykolyse zustatten gekommen. Es hat sich herausgestellt, daß nicht nur Karzinomzellen mit der Fähigkeit der Glykolyse, d. h. der Zuckerspaltung unter Milchsäurebildung, ausgestattet sind. In Abwesenheit von Sauerstoff erscheinen vielmehr so ziemlich alle Gewebszellen (etwa mit Ausnahme der Bindegewebszellen) mit dem Vermögen der Glykolyse ausgestattet. Allerdings übertrifft das glykolytische Vermögen von Karzinomzellen dasjenige normaler Gewebszellen erwachsener Individuen etwa um das 10fache. Dagegen nähert sich das glykolytische Vermögen embryonaler Gewebe demjenigen des Karzinoms. Es macht also den Eindruck, als ob die glykolytische Wirksamkeit keine spezifische Eigenschaft der Krebszelle wäre, vielmehr ein Attribut wachsender Zellen im allgemeinen[2]). Das alles gilt aber nur für den anaeroben Zustand. Bei Zutritt von Luft verschwindet die Glykolyse normaler Gewebe, während diejenige des Karzinoms größtenteils erhalten bleibt. Es gelten da ähnliche Verhältnisse wie beim Muskel (s. o. Vorl. 20, S. 263 u. 271) wo die Relation $\frac{\text{Moleküle verschwundener Milchsäure}}{\text{Moleküle verbrannter Milchsäure}}$ (Meyerhofs Oxydationsquotient der Milchsäure) etwa mit 4—6 bewertet worden ist[3]) — als Ausdruck der Tatsache, daß von der auf oxydativem Wege beseitigten Milchsäure nur ein Bruchteil verbrannt, die Hauptmenge aber in eine kohlehydratartige Vorstufe zurückverwandelt wird[3]).

Meyerhofs Arbeiten; Abtrennung des glykolytischen Fermentes vom Muskelgewebe.

Jüngster Zeit ist es OTTO MEYERHOF[4]) gelungen, einen schönen Erfolg auf diesem Gebiete zu erringen, indem er imstande war (er bediente sich der Extraktion mit isotonischer Kaliumchloridlösung bei —2°) das glykolytische Ferment vom Muskelgewebe abzutrennen. Das-

---

1) O. WARBURG mit MINAMI, POSNER und NEGELEIN, Biochem. Zeitschr. 1923/24, Bd. 142 und 152; Klin. Wochenschr. 1924/25, Bd. 3 und 4.

2) Beachtenswert, wenn auch nicht erklärt, ist die Tatsache, daß das glykolytische Vermögen der grauen Hirnsubstanz, vor allem aber dasjenige der Netzhaut besonders hoch gefunden worden ist.

3) LIPSCHITZ und ROSENTHAL (l. c., S. 646) erwähnen diesbezüglich: »Der Meyerhofsche Quotient: $\frac{\text{zum Verschwinden gebrachte Milchsäure}}{\text{Atmung}}$ ist nach WARBURG bei allen untersuchten Zellen etwa gleich — etwa zwischen 1 und 2 (nur ein Drittel so groß wie das ursprünglich von MEYERHOF selbst berechnete Verhältnis, da 1 Mol. Sauerstoff einem Drittel Molekül oxydierter Milchsäure äquivalent ist). Es besteht also eine zahlenmäßige Bindung zwischen Größe der Atmung und ihrer resynthetisierenden Wirkung in der Weise, daß 1 Molekül veratmeten Sauerstoffs 1—2 Moleküle Milchsäure zum Verschwinden bringt«. Ich meine, man muß sich bei derartigen Berechnungen eben immer im klaren darüber sein, ob man die Zahl Moleküle verbrannter Milchsäure oder veratmeten Sauerstoffs in den Nenner des Bruches einsetzt!

4) O. MEYERHOF, Physiologenkongreß Stockholm 1926. Skand. Arch. 1926, Bd. 49, S. 186; Naturwissensch. 1926, Bd. 14, S. 196, 756; Biochem Zeitschr. 1926, Bd 178, S. 395, 462. — O. MEYERHOF und K. MEYER, ebenda 1927, Bd. 183, S. 176.

selbe konnte sogar nach Fällung mit Azeton in trockener Form gewonnen werden. Wie ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit, als von den Beziehungen zwischen Kohlehydrat und Phosphorstoffwechsel die Rede war (Vorl. 56), auseinandergesetzt habe, nimmt MEYERHOF an, daß die physiologische Spaltung des Zuckers im Muskel an eine Veresterung mit Phosphorsäure[1]) geknüpft sei — etwa nach dem Schema:

Er vermutet, daß es zur Umwandlung der α-β-Glukose (s. Vorl. 8, S. 92) in eine mit Phosphorsäure veresterbare Form der Mitwirkung eines Kofermentes bedürfe, das aus frischen Muskeln gewonnen, aber auch sehr wohl etwa durch Hefeautolysat ersetzt werden kann. Vielleicht ist das Koferment identisch mit dem Atmungsferment. Man vermag aus Hefeautolysat (durch Fällen mit Alkohol und Wiederlösen mit Wasser) einen Aktivator zu gewinnen, der in kleinsten Mengen zu Muskelextrakten hinzugefügt, die an sich unfähig sind, Glukose zu spalten, diese befähigt, Glukose mit ungeahnter Geschwindigkeit zu zerstören. Die Geschwindigkeit der Glykolyse kann unter Umständen eine so enorme werden, daß ein gegenüber dem Muskel fünffach verdünnter Extrakt (1 ccm Extrakt, entsprechend 0,2 ccm frischen Muskels) mit 0,2 % Fruktose versetzt, innerhalb 10 Minuten bei Zimmertemperatur etwa die Hälfte dieser Zuckermenge zu zerstören vermag.

Bei Abwesenheit von »Koferment« wurden zuweilen Fermentlösungen beobachtet, die zwar imstande waren, Glykogen, Stärke, sowie auch Hexosedi- und -monophosphat zu spalten, kaum aber Hexosen, auch nicht Glukose.

---

[1]) Das esterspaltende Ferment im Muskel ist nach MEYERHOF viel stabiler, als das glykolytische. So kommt es, daß Hexosediphosphorsäure zwar von frischen Muskeln viel schwächer gespalten wird, als Polysaccharide; in geschädigten und älteren Extrakten aber kehrt sich das Verhältnis um. — Die von EMBDEN entdeckte Anreicherung von Hexosediphosphorsäure in Muskelpräparaten unter Einwirkung von Natriumfluorid beruht nach MEYERHOFS Meinung auf einer Hemmung des Zerfalls des bei der Polysaccharidspaltung gebildeten intermediären Phosphorsäureester (siehe d. Schema). Die Synthese dieses Esters werde durch Natriumfluorid nicht beschleunigt. — Die Milchsäurebildung ist zunächst der Menge des vorhandenen anorganischen Phosphates proportional und läßt sich durch weiteren Phosphatzusatz steigern. Durch geeigneten Arseniatzusatz wird die Spaltung der Hexosediphosphorsäure gesteigert. — Ein durch Dialyse von Koferment befreiter enzymhaltiger Muskelextrakt bedarf, um wieder wirksam zu werden, des Zusatzes von 3 Faktoren: Kohlehydrat, Koferment, anorganisches Phosphat. — Es ist gelungen, das milchsäurebildende Ferment (durch Fällung mit sauren Azetat und Eluierung des Niederschlages mit schwach alkalischem Phosphat) 10fach zu konzentrieren. — O. MEYERHOF und SURANYI (Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 178, S. 427) haben beobachtet, daß durch den Veresterungsvorgang die Dissoziationskonstante der Phosphorsäure, also ihre Stärke gesteigert wird. »Ob der Reaktionsverschiebung die bei Veresterung und Abspaltung anorganischer Phosphorsäure sich abspielt, und zwar in entgegengesetztem Sinne, als sie von EMBDEN und seinen Mitarbeitern angenommen wurde, irgend eine Bedeutung bei der Muskelkontraktion zukommt, muß vorläufig dahingestellt bleiben.«

Eine weitere Reihe von Beobachtungen MEYERHOFS bezieht sich auf die Zuckerzerstörung, die sich in der Rattenleber abspielt. (Dabei wurden die Lebern hungernder Ratten in Ringerlösung suspendiert; die Milchsäurebildung wurde mit Hilfe der manometrischen Methode erschlossen, die WARBURG mit soviel Erfolg beim Studium der Tumoren angewandt hatte: man mißt auf gasometrischem Wege die Kohlensäuremenge, die von der neugebildeten Milchsäure aus überschüssiger Bikarbonatlösung entwickelt wird.) In Rattenlebern wurde nun durch Zusatz milchsaurer Salze eine Atmungssteigerung von 80—100% bei gleichzeitigem Milchsäureschwunde erzielt. Spielte sich dieses unter aëroben Bedingungen und gleichzeitiger Gegenwart von Zucker ab, so scheint ein Synthese von Milchsäure zu Kohlehydrat sich in großem Umfange vollzogen zu haben. Es ergibt sich, ähnlich wie für den Muskel, auch hier die Anschauung, daß die Milchsäure bei Gegenwart von Zucker während des Atmungsvorganges ein Glied eines Kreislaufprozesses bildet, bei dem die Milchsäure, je nachdem Spaltung oder Synthese in einem gegebenen Momente überwiegt, entsteht oder verschwindet[1]. — Das Lungengewebe soll anderen Organen gegenüber durch ein besonders starkes glykolytisches Vermögen ausgestattet sein[2].

Durchblutungsversuche.

Versuche, welche beweisen, daß durchblutete Organe Zucker unter Milchsäurebildung zu zerstören vermögen, reichen weit zurück. Hierher gehören z. B. Versuche von J. MÜLLER, von STARLING und von RONA und WILENKO an überlebenden Säugetierherzen, diejenigen von MC GUIGAN und von LOMBROSO an verschiedenen Organen, sowie auch die Leberdurchblutungsversuche von G. EMBDEN. Dieser vermochte zu zeigen, daß die glykogenhaltige Hundeleber Milchsäure zu bilden vermag, jedoch auch die glykogenfreie Leber, vorausgesetzt, daß der Durchblutungsflüssigkeit Zucker hinzugefügt wird[3].

Beachtung verdienen auch neue Versuche aus R. Höbers Laboratorium, welche den Glukoseschwund in der überlebenden, mit zuckerhaltigem Ringer durchströmter Froschniere betreffen. Dieser beträgt bei Winterfröschen, wenn die Durchströmungsflüssigkeit 0,01% Zucker enthält, immerhin 1—2 Milligramm pro Stunde. Von dem verschwundenen Zucker wird etwa $1/3$ ohne Sauerstoffverbrauch, $2/3$ aber unter Sauerstoffaufnahme verarbeitet. Es scheint, daß nur ein Teil der Glukose zu Glykogen aufgebaut, der Rest aber anderweitig (vermutlich zu Milchsäure) verarbeitet wird[4].

Autoxydation von Zucker in anorganischen Medien.

Es ist vielfach mit Recht auf die Analogien hingewiesen worden, welche die Autoxydation von Zuckerlösungen in schwach alkalischen Medien mit den Erscheinungen der Organ- und Blutglykolyse aufweist.

Nachdem bereits KILIANI anfangs der achtziger Jahre die Entstehung von Milchsäure aus Zucker zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht hatte, beobachtete FRAMM[5] beim Durchlüften alkalischer Zuckerlösungen das Auftreten von Aldehyd und Ameisensäure. Dann sahen BUCHNER, MEISENHEIMER und SCHADE[6], wenn sie eine Lösung von Zucker in verdünnter Natronlauge unter Luftabschluß wochen- und monatelang stehen ließen, die Hälfte davon oder mehr in inaktive

---

1) O. MEYERHOF mit LOHMANN und TAKANE, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 171, S. 381, 403, 431.

2) MAURIAC et DUMAS, C. R. Soc. de Biol. Vol. 90, p. 1050.

3) G. EMBDEN mit KRAUS und OPPENHEIMER, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 1 und 30; (aus 100 g frischer Leber wurden pro Stunde 0,4 g Milchsäure gebildet).

4) DETERING (Kiel, Physiol. Inst.), Pflügers Arch. 1926, Bd. 214, S. 754.

5) F. FRAMM (Labor. O. Nasse, Rostock), Pflügers Arch. 1896, Bd. 64, S. 587.

6) BUCHNER, MEISENHEIMER, SCHADE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, Bd. 38, S. 623; 1906, Bd. 39, S. 4217; 1908, Bd. 41, S. 1009. — SCHADE, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1906, Bd. 57, S. 1.

Milchsäure, den Rest größtenteils in Polyoxysäuren (Dioxybuttersäure u. dgl.) übergehen, während nur kleine Mengen Ameisensäure, Kohlensäure und Alkohol daneben auftraten. Nach J. de Meyer[1]) wird Glukose in Natronlauge bei Gegenwart von Platinschwamm unter Bildung von Milchsäure, Ameisensäure und Oxalsäure zerlegt, ohne daß Alkohol und Kohlensäure zum Vorscheine kommen; dagegen sah Jolles[2]), wenn er die Alkalispaltung bei Gegenwart von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffsuperoxyd und Silberoxyd, und bei Körpertemperatur vor sich gehen ließ, nur Ameisensäure in erheblicher Menge entstehen.

Weiterhin hat Walter Löb festgestellt, daß in salzfreien Zuckerlösungen bei geringer Hydroxylionenkonzentration die Glykolyse nur unbedeutend ist, durch Zusatz von Phosphaten jedoch eine erhebliche Steigerung erfährt[3]). — Später hat Warburg beobachtet, daß Fruktose (nicht aber Glukose unter gleichen Bedingungen) beim Schütteln mit Luft bei 38° in neutraler Phosphatlösung autoxydabel ist. Dabei bildet sich Kohlensäure und zwar etwa $1/3$ Molekül pro Molekül verbrauchten Sauerstoffes[4]). Meyerhof hält diese Fruktoseoxydation für eine Metallkatalyse, die unter geeigneten Bedingungen durch Zyankalium stark gehemmt, durch Kupfer, Eisen und Mangan aber stark gesteigert wird. Auch hat es sich gezeigt, daß das Phosphat durch Arseniat vollständig ersetzt werden kann[5]).

Spoehr[6]) fand Zuckerarten durch molekularen Sauerstoff bei Gegenwart von Schwermetallen und Bikarbonat angreifbar.

Weiterhin hat Krebs[7]) in Warburgs Laboratorium kürzlich gezeigt, daß die Oxydation von Zuckerarten in ammoniakhaltigen Lösungen bei gleicher Hydroxylionenkonzentration unvergleichlich (bis 100fach) stärker erfolgt, als in anderen Alkalien. Fruktose wird in fast neutralen Ammoniaklösungen bei Körpertemperatur mit erheblicher Geschwindigkeit oxydiert. — In einer Lösung, die 1 Mol Kalziumchlorid enthält, verläuft die Oxydation viel schneller, als in kalziumfreier Lösung. — Vor allem aber genügen Spuren gewisser Schwermetalle um die Oxydation gewaltig zu steigern. In Lösungen, die Ammoniak, Kalziumchlorid und Spuren von Schwermetallen enthalten, fällt bei ganz schwach alkalischer Reaktion nicht nur Fruktose, sondern auch eine Reihe anderer Zuckerarten (wie Glukose, Galaktose, Mannose und Maltose) der autoxydativen Zerstörung anheim. Blausäure, Schwefelwasserstoff und Pyrophosphate hemmen diesen oxydativen Vorgang.

Neubergs Schema des Zuckerabbaus im Organismus.

Wir kommen nunmehr zum Kernpunkte des ganzen Problems, der Zuckerzerstörung im Organismus: Wir müssen uns die Frage vorlegen: Auf welchem Wege und über welche Zwischenprodukte erfolgt der Zuckerabbau im intermediären Stoffwechsel? Ich glaube nun nichts Besseres tun zu können, als Ihnen das Schema vor Augen zu führen, in dem Carl Neuberg[8]) — wohl derjenige unter den Zeitgenossen, der sich um dieses Problem die größten Verdienste erworben hat — seine Ideen zusammenfaßte:

---

1) J. de Meyer, Revue Méd. Mémoires Lépine 1911, p. 517.

2) A. Jolles, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29, S. 152; Zentralbl. f. innere Med. 1911, Nr. 1.

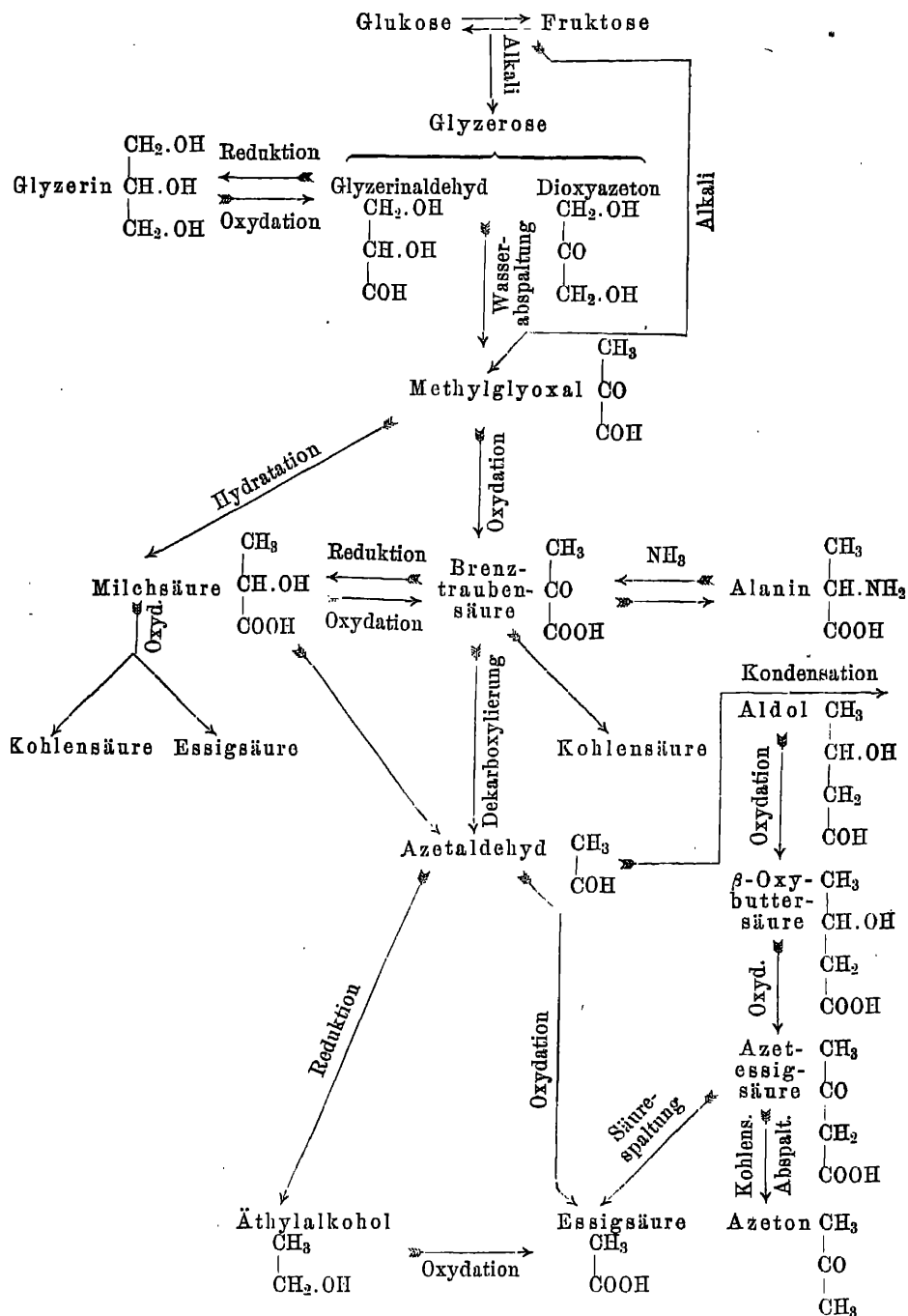
3) W. Löb (Virchow-Krankenhaus, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 32, S. 43.

4) O. Warburg und M. Yabusoë, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 380.

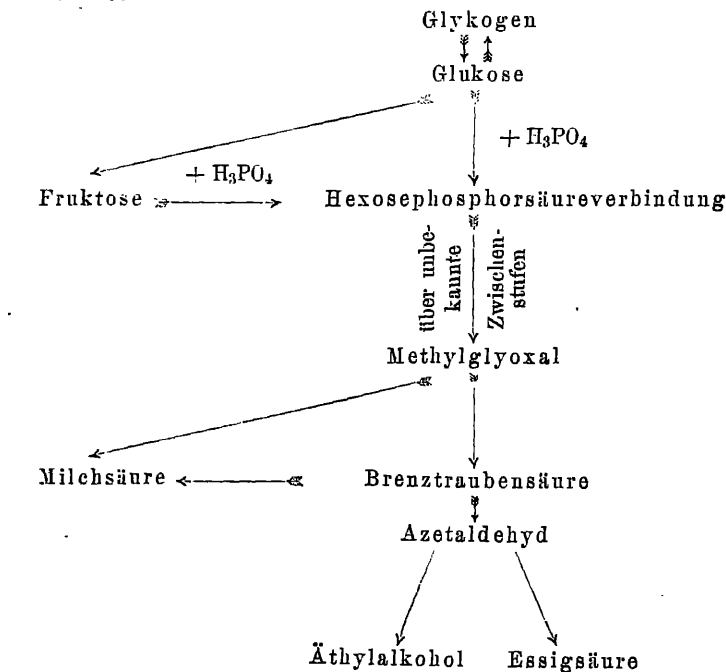
5) O. Meyerhof und K. Matsuoka, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S. 1.

6) Spoehr, Journ. Amer. Chem. Soc. 1924, Vol. 46, p. 1494; 1926, Vol. 48, p. 107, 207.

7) H. A. Krebs (Labor. v. Warburg), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 180, S. 377.

8) C. Neuberg, »Der Zuckerumsatz in der Zelle«, Handb. d. Biochem. I. Aufl. Ergänzungsbd. 1913, S. 509—609 und II. Aufl. 1925, Bd. 2, S. 483.

Wie Sie sehen, ist in diesem Schema die Hexosediphosphorsäure nicht enthalten. Es darf aber heute wohl als bewiesen angesehen wer-

den, daß zum mindesten einer der Hauptwege, wenn nicht der Hauptweg des Zuckerabbaues im Muskel über dieses Produkt leitet, derart, daß der Zucker erst im Muskel abgebaut wird, nachdem er einem Veresterungsvorgange mit Phosphorsäure unterlegen ist. Ich habe Ihnen darüber ja schon bei früheren Gelegenheiten, als vom Lactacidogen (Vorl. 18, S. 231—238) und von den Beziehungen zwischen Kohlehydrat- und Phosphatstoffwechsel die Rede war (Vorl. 56, S. 230—235) Ausführliches mitgeteilt. Sie erinnern sich auch, wie wenig geklärt die Begriffe auf diesem schwierigen Gebiete sind. Habe ich Ihnen doch (Vorl. 56, S. 231—232) nicht weniger als 4 verschiedene Schemen (diejenigen von LAQUER, MEYERHOF, BRUGSCH und VIRTANEN) vor Augen gestellt, um Ihnen die verschiedenen hier bestehenden Möglichkeiten anzudeuten. Was aber für den Muskel gilt, ist deswegen für andere Organe nicht bewiesen. Ich bin noch lange nicht davon überzeugt, daß wirklich z. B. in der Leber notwendigerweise und unter allen Umständen der Zuckerabbau über die Hexosephosphorsäure verlaufen müsse. Ich glaube, daß man vorläufig gut daran tut, das allgemeine Schema Neubergs und die speziellen Schemen über den Zuckerabbau in den Muskeln auseinanderzuhalten und einstweilen wenigstens mit der Fiktion (im Sinne des Philosophen VAIHINGER) zu wirtschaften, als ob das verschiedene Dinge wären.

So stellt sich etwa GOTTSCHALK[1]) den Kohlehydratumsatz in der Muskelzelle, unter Anlehnung an das Neubergsche Schema, folgendermaßen vor:

[1]) A. GOTTSCHALK, Der Kohlehydratumsatz in tierischen Zellen. Handbuch der Biochemie, 1925. Bd. 2, S. 485—521. — Vgl. auch: E. TOENNIESSEN und E. FISCHER (Erlangen), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 161, S. 254.

Dabei ist GOTTSCHALK der Ansicht, daß die Maltose kein obligates Zwischenprodukt des biochemischen Glykogenabbaues ist, vielmehr als Reversionprodukt angesehen werden müsse; die zur Resorption gelangende »Gleichgewichtsglukose« (α-β-Glukose) werde unter Mitwirkung des Pankreashormons in die labile Modifikation übergeführt. Der endgültige Abbau dieser letzteren aber erfolge erst nach Veresterung mit Phosphat unter Mitwirkung eines Kofermentes[1].

Es wird nun unsere Aufgabe sein, die einzelnen Punkte des Neubergschen Schemas näher zu betrachten.

Dioxyaceton und Glyzerinaldehyd.

Was zunächst die Triosen ($C_3H_6O_3$) Dioxyazeton $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH \end{matrix}$ und Glyzerinaldehyd $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COH \end{matrix}$ betrifft, ist es ja sicherlich denkbar, daß ein Molekül Hexose 2 Moleküle Triose liefere. Wissen wir ja doch, daß EMIL FISCHER durch Kondensation dieser Substanzen (welche durch Bromoxydation aus dem Glyzerin hervorgehen, daher »Glyzerosen« genannt werden), direkt Zucker (i-Fruktose) erhalten hat. Eine andere Frage ist es nun freilich, ob eine derartige Spaltung von Zucker in Triosen ein physiologischer Vorgang sei. Daß der Glyzerinaldehyd ein normales intermediäres Stoffwechselprodukt sei, hat wohl nicht viel für sich; denn es ist anscheinend eine Substanz mit welcher der Organismus, im Gegensatz zum Dioxyazeton, wenig anzufangen weiß. Wir haben gehört, daß man die Insulinhypoglykämie durch Glukose prompt zu bekämpfen vermag. Da ist es nun sehr lehrreich, daß zwar das Dioxyazeton der Insulinhypoglykämie kräftig entgegenwirkt, daß Glyzerinaldehyd aber unwirksam ist[2] (s. Vorl. 57).

Das Dioxyazeton wird von den Muskeln schneller aus dem Blutstrome aufgenommen, als selbst die Glukose oder Lävulose[3]. Auch wird es von der Leber anscheinend besser verwertet als die erstere. Selbst die Verabreichung von 150 Gramm davon bewirkt beim gesunden Menschen keinen wesentlichen Anstieg des Reduktionswertes im Blute, zum Beweise, wie schnell der Organismus damit fertig zu werden vermag. Es bewirkt, bei Ratten intraperitoneal gegeben, eine stärkere Glykogenneubildung als Glukose[4]. Bei normalen Individuen verursacht Dioxyazeton einen höheren Anstieg der Verbrennungsvorgänge als die gleiche Glukosemenge[5].

Es hat sich aber weiter aus ISAAKS Beobachtungen ergeben, daß diese Triose von schweren Diabetikern unter Umständen besser verwertet wird als Lävulose,

---

1) A. GOTTSCHALK, Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Bd. 50, S, 42.

2) CAMPBELL, FLETCHER, HEPBURN, MARKOWITZ (Toronto), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 67. — KERMACK, LAMBLE, SLATER, Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 486. — REEVES and HEWITT, Journ. of Physiol. 1926, Vol. 61, Proc. XXXV.

3) KERMACK l. c.

4) S. ISAAK und E. ADLER, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 1208. — Nach F. LAUFBERGER (Brünn) soll das Dioxyazeton im Gaswechselversuche vollständiger verbrannt werden als Milchsäure und Brenztraubensäure (Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 158, S. 259).

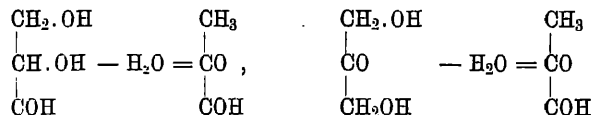
5) MASON (Monreal), Journ. of clin. invest. 1926, Vol. 2, p. 521.

geschweige denn wie Glukose; es setzt die Azetonkörperausscheidung und den Blutzucker herab und soll namentlich auch im Koma die Insulinwirkung unterstützen. Da es angeblich den Kohlehydratbedarf des Organismus vollständig zu decken vermag, ist es als Zuckerersatzmittel für Diabetiker[1]) empfohlen worden. Von Seiten der Schule von Toronto wird allerdings angegeben, daß pankreaslose Hunde zugeführtes Dioxyazeton quantitativ im Harne als Zucker ausscheiden und daß Diabetiker diese Substanz nur insoweit zu verwerten vermögen, als ihnen Insulin zugebote steht. Es leiste klinisch nicht mehr, als z. B. Glyzerin und andere Substanzen, die langsamer in Zucker übergehen als Stärke. Auch sei es zweifelhaft, ob das Dioxyazeton ein normales Zwischenprodukt des Kohlehydratstoffwechsels ist[2]).

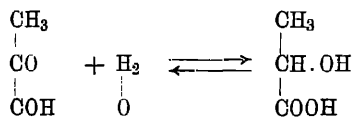
Methylglyoxal.

Hier steht also Behauptung gegen Behauptung und man wird gut daran tun, die Frage der Rolle des Dioxyazetons einstweilen als eine offene zu betrachten.

Die nächste Etappe des Neubergschen Schemas ist der Übergang der »Glyzerose« in Methylglyoxal. Es ist klar, daß ein derartiger Vorgang die Abspaltung von Wasser bedeutet:

$$\begin{array}{l}CH_2.OH\\ |\\ CH.OH\\ |\\ COH\end{array} - H_2O = \begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CO\\ |\\ COH\end{array}, \qquad \begin{array}{l}CH_2.OH\\ |\\ CO\\ |\\ CH_2OH\end{array} - H_2O = \begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CO\\ |\\ COH\end{array}$$

Tatsächlich wird Methylglyoxal aus Glyzerinaldehyd durch Einwirkung von verdünnten Alkalien, aus Dioxyazeton aber durch Destillation mit verdünnter Schwefelsäure erhalten[3]). Das Gottschalksche Schema fordert den Übergang einer Hexosephosphorsäureverbindung in Methylglyoxal. Tatsächlich ist gezeigt worden, daß durch Muskelbrei aus Hexosephosphat Methylglyoxal abgespalten wird[4]).

Zweifellos enthalten die verschiedensten Organe aber ein mächtig wirksames Ferment (Glyoxalase oder Ketonaldehydmutase genannt), welches Methylglyoxal unter Wasseraufnahme in Milchsäure umzuwandeln vermag. Dasselbe ist gleichzeitig (1913) von C. NEUBERG, sowie von DAKIN und DUDLEY entdeckt worden[5]). Anscheinend handelt es sich bei diesem Vorgange um eine »innere Cannizarosche Reaktion«

$$\begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CO\\ |\\ COH\end{array} + \begin{array}{c}H_2\\ \vdots\\ O\end{array} \rightleftarrows \begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CH.OH\\ |\\ COOH\end{array}$$

Wird z. B. Brei aus frischen Hundeorganen mit Methylglyoxal versetzt, so verschwindet das Methylglyoxal in kürzester Zeit völlig; dafür

---

1) Es wird zu diesem Zwecke von den Höchster Farbwerken unter dem Namen »Oxanthin« dargestellt.

2) CAMPBELL und Mitarb. l. c.

3) WOHL, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 5, S. 56. — PINKUS, ebenda Bd. 31, S. 36. — Man kann leicht Methylglyoxal in analysenreiner Form durch Hochvakuumdestillation des Dioxyazetons mit Phosphorpentoxyd erhalten. — H. O. L. FISCHER und C. TAUBE, Ber. d. d. chem. Ges. 1924, Bd. 57, S. 1502.

4) E. TOENNIESSEN und W. FISCHER l. c. Das gebildete Methylglyoxal soll sehr schnell durch Einwirkung der Muskelglyoxalase in Milchsäure übergehen, wenn nicht durch Zusatz von Pankreasbrei, der angeblich eine »Antiglyoxalase« enthält, dieser Vorgang gehemmt wird.

5) Näheres siehe GOTTSCHALK l. c. S. 504—506; vgl. auch O. MEYERHOF, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 432 (kinetische Studien!); sowie auch L. DOROTHY FOSTER, Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 757.

läßt sich dann leicht Milchsäure in großen Mengen nachweisen. Was die physiologische Bedeutung des Vorganges für Zellvorgänge betrifft, meint GOTTSCHALK, fehle freilich der bündige Beweis für das Auftreten von Methylglyoxal als Zwischenstufe bei der Milchsäurebildung aus Zucker. Aber das Vorkommen eines diesen Körper nahezu quantitativ in Milchsäure umwandelnden Fermentes in den Geweben lasse zum mindesten eine solche Annahme als begründet und berechtigt erscheinen[1]. — Wir werden ferner zu beachten haben, daß (nach Untersuchungen von WARBURG und MEYERHOF) die Leber aus Methylglyoxal viel schneller Milchsäure zu bilden vermag, als aus Glukose. — R. KUHN in München, der die Kinetik der Michsäurebildung aus Methylglyoxal kürzlich näher studiert hat, sagt diesbezüglich: »Vergleichen wir die Milchsäurebildung aus Methylglyoxal mit der Milchsäurebildung aus Kohlehydraten im Blute und in den Geweben, so ergibt sich, daß die reaktionskinetischen Verhältnisse mit der Annahme des intermediären Auftretens von Methylglyoxal bei der Glykolyse durchaus vereinbar sind[2]«.

Eine gewisse Schwierigkeit erwächst vielleicht aus der Tatsache, daß das Methylglyoxal eine keineswegs ungiftige Substanz ist: es bewirkt bei Kaninchen Hyperglykämie und Glukosurie — aber nicht etwa durch einen direkten Übergang von Methylglyoxal in Zucker, vielmehr durch eine toxische Beeinflussung des Stoffwechsels. Bereits eine Dosis von 3 Dezigramm per Kilo, intravenös gegeben, hat sich als letal erwiesen[3].

Bezüglich des weiteren Schicksals des aus dem Zucker entstandenen Methylglyoxals unterscheidet GOTTSCHALK in der Natur 3 Typen[4]):

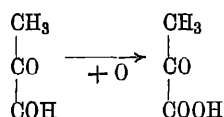
1. Typus. Muskelzelle: Methylglyoxal wird bei Sauerstoffmangel zu Milchsäure stabilisiert. Ist genügend Sauerstoff vorhanden, so verschwindet die Milchsäure.

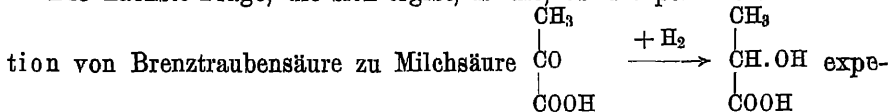
2. Typus. Milchsäurebakterien: Die Milchsäure ist ein bleibendes Endprodukt des Stoffwechsels, auch bei Anwesenheit von Sauerstoff.

3. Typus. Hefe: Der Abbau verläuft weiter zur Bildung von Alkohol und Kohlensäure.

Brenztraubensäure.

Gehen wir nunmehr in der Betrachtung des Neubergschen Schemas weiter, so braucht man über die Möglichkeit eines oxydativen Überganges von Methylglyoxal in Brenztraubensäure

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COH \end{matrix} \xrightarrow[+O]{} \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

weiter keine Worte zu verlieren.

Die nächste Frage, die sich ergibt, ist die, ob die postulierte Reduktion von Brenztraubensäure zu Milchsäure $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{matrix} \xrightarrow{+H_2} \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{matrix}$ expe-

[1]) Die glatte Umwandelbarkeit des Methylglyoxals in Milchsäure durch Bakterien verschiedener Art ist durch Untersuchungen des Neubergschen Laboratoriums dargetan worden. Vgl. GOTTSCHALK, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, Nr. 51.

[2]) R. KUHN und HECKSCHER (München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 160, S. 116.

[3]) SJOLLEMA und SEEKLES (Utrecht), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 431.

[4]) GOTTSCHALK, Beziehungen zwischen tier. u. pflanzl. Kohlehydratabbau. Ergebn. d. Physiol. 1926, Bd. 25, S. 644.

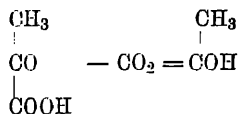
rimentell gestützt ist. Diesbezüglich muß festgestellt werden, daß PAUL MEYER in Neubergs Laboratorium nach Zufuhr von Brenztraubensäure bei Kaninchen Milchsäure im Harne auftreten gesehen hat[1]) und daß ferner EMBDEN an der überlebenden Hundeleber den Übergang von Brenztraubensäure in Milchsäure darzutun vermochte[2]). Dieses Vermögen der Leber scheint bei diabetischen Hunden verloren zu gehen[3]).

Wir haben bei früherer Gelegenheit gehört (Vorl. 20, S. 271), daß die Anhäufung von Milchsäure im Muskel eine Erholungsoxydation auslöst. MEYERHOF sieht diese Reaktion als spezifisch an. Zahlreiche intermediäre Substanzen des Kohlehydratstoffwechsels haben sich als unfähig erwiesen, diese Reaktion auszulösen. Nur eine Substanz erwies sich der Milchsäure als gleichwertig: die Brenztraubensäure! — doch wohl deshalb weil sie mit Leichtigkeit in Milchsäure überzugehen vermag[4]).

TOENNIESSEN[5]) hat den Abbau der Brenztraubensäure im Säugetiermuskel studiert: Ohne Insulinzusatz erfolgt ein fast quantitativer Übergang in Essigsäure[6]). Kleine Insulinmengen hemmen diesen Abbau. Große Insulinmengen dagegen bewirken, daß die Brenztraubensäure fast völlig verschwindet — aber nicht infolge oxydativen Abbaues, sondern angeblich durch Synthese zu Kohlehydrat.

Die Brenztraubensäure kann nach verschiedenen Methoden sehr wohl quantitativ bestimmt werden, auch neben Milchsäure. Nach F. LIEBEN ist dies in der Art möglich, daß sie durch Reduktion mittels Zinkstaub und Salzsäure zu Milchsäure übergeführt und diese nach FÜRTH-CHARNAS bestimmt wird[7]) — Brenztraubensäure kann aber auch kolorimetrisch mit Nitroprussidnatrium sowie titrimetrisch durch Überführung in ein Bromphenylhydrazon ermittelt werden[8]) sowie auch nach CLAUSEN[9]).

Wir gelangen nunmehr zu einem weiteren, wichtigen Stoffwechselprobleme: dem Übergang von Brenztraubensäure in Azetaldehyd

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array} \quad - CO_2 = \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH \end{array}$$

Auftreten von Azetaldehyd.

Es ist NEUBERG und GOTTSCHALK gelungen, die Anhäufung von Azetaldehyd in tierischen Geweben nachzuweisen[10]); der Nachweis ist mit Hilfe von »Abfangemethoden« gelungen. Bekanntlich sind Aldehyde ganz allgemein imstande, sich mit Bisulfiten additiv zu ver-

[1]) P. MEYER, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 441.

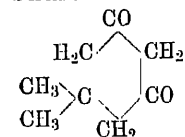
[2]) G. EMBDEN und M. OPPENHEIMER, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 55, S. 335. — Z. OTANI, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 143, S. 229.

[3]) Nach LAUFBERGER (Brünn). — Im Phlorizindiabetes wird Brenztraubensäure leicht zu Zucker umgeformt (DAKIN mit JANNEY), Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 15, p. 178 und 1914, Vol. 17, p. 194.

[4]) O. MEYERHOF, Klin. Wochenschr. 1925, S. 341.

[5]) E. TOENNIESSEN, Verh. d. Ges. f. innere Med., Wiesbaden 1926, S. 454.

[6]) Auch durch eine alkalische Chloraminlösung wird Brenztraubensäure zu Essigsäure und Kohlensäure oxydiert (BLEYER und BRAUN, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 183, S. 310).

[7]) F. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 240.

[8]) SIMON et PIAUX, Bull. Soc. Chimie Biol. 1924, Vol. 6, p. 497.

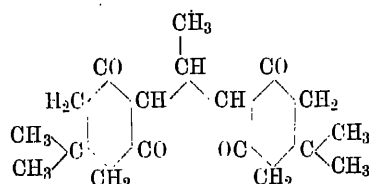
[9]) LAUFBERGER, Biochem. Zeitschr. Bd. 181, S. 200.

[10]) **Literatur über Azetaldehydbildung durch tierische Gewebe:** A. GOTTSCHALK, Handb. d. Biochemie 1925, Bd. 2, S. 510—513.

binden $\overset{|}{\text{C}}\text{OH} + \text{NaHSO}_3 = \overset{|}{\text{C}}\begin{cases}\text{H} \\ \text{OH} \\ \text{SO}_3\text{Na}\end{cases}$. Es ist nun mit Hilfe des wasserunlöslichen, daher die Zellen nur wenig schädigenden Kalziumbisufits gelungen, die Anhäufung von Azetaldehyd im Gewebsbrei von Warmblüterorganen nachzuweisen. Ein weiteres Abfangeverfahren ist die »Dimedonmethode«[1]. Zwei Moleküle Dimedon oder Dimethyldihydroresorzin

$$\begin{array}{c} \text{CO} \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{C} \quad \text{CO} \\ \text{CH}_2 \end{array}$$

sind nämlich imstande, sich mit je einem Moleküle Azetaldehyd zu dem Produkte

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CO} \qquad \text{CH} \qquad \text{CO} \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} \qquad \text{CH} \quad \text{CH}_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{C} \quad \text{CO} \qquad \text{OC} \quad \text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}_2 \qquad\qquad \text{CH}_2 \end{array}$$

zu kondensieren.

Es gelingt so auch, aus Suspensionen von Kaltblüterorganen (etwa Froschmuskeln in einer Lösung von saurem Kaliumphosphat, oder zerkleinerten Karpfenmuskeln, die in physiologischer Kochsalzlösung mit Luft durchgewirbelt werden) Aldehyd abzufangen[2].

Verschiedenste Substanzen aus der Zuckergruppe abgesehen von Brenztraubensäure vermögen die Azetaldehydbildung in Organen zu steigern; nicht aber das Glykokoll und Alanin, das Glyzerin und der Äthylalkohol[3]) und ebensowenig Fettsäuren oder Oxysäuren, wie die Milchsäure und die β-Oxybuttersäure. Insulin bewirkt eine Steigerung, Adrenalin eine Hemmung der Azetaldehydbildung.

Die Verbreitung einer Karboxylase im Organismus, d. i. eines Fermentes das aus Brenztraubensäure CO_2 abspaltet, ist durch sehr zahlreiche Versuche des Neubergschen und anderer Laboratorien vollkommen sichergestellt worden. Dagegen scheinen die Versuche, das Vorkommen von Brenztraubensäure in lebenden Gewebszellen sicherzustellen, fehlgeschlagen zu sein. Es kann das daran liegen, daß stets nur sehr geringe Mengen davon gleichzeitig vorhanden sind, die einer schnellen weiteren Umwandlung unterliegen. GOTTSCHALK folgert »es erscheine die Schlußfolgerung vollkommen gerechtfertigt, daß der Azetaldehyd eine obligate Zwischenstufe im oxydativen Zuckerabbau tierischer Zellen darstellt«. Jedoch sind die quantitativen Beziehungen zwischen zugesetzter α-Ketosäure und abgefangenem Aldehyd, bzw. entwickelter

[1] C. NEUBERG und ELSE REINFURTH 1920.

[2] J. HIRSCH (Labor. v. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 117 und 1922, Bd. 134.

[3] C. NEUBERG und GOTTSCHALK, Biochem. Zeitschr. 1924, S. 146 u. 151. — Durch Vorbehandlung von Kaninchenlebern mit Azeton und Äther wurden Trockenpräparate erhalten, die in physiologischer Kochsalzlösung reichlicher Azetaldehyd lieferten als die entsprechenden Mengen frischer Leber, derart, daß der Aldehyd auch ohne Abfangemittel nachgewiesen werden konnte.

Kohlensäure vorab noch nicht ausreichend, um Brenztraubensäure mit Sicherheit als Vorstufe des Azetaldehyds ansprechen zu können.

Die an tierischen Organen gefundenen Resultate sind auch an der menschlichen Leber bestätigt worden. Es konnte Azetaldehydbildung aus Glykogen und Stärke, aus Glukose, Lävulose und Galaktose, sowie auch aus Hexosemonophosphorsäure und deren Steigerung durch Insulin sichergestellt werden [1].

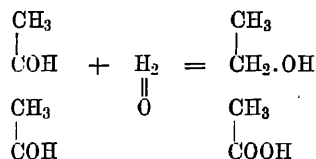
Nach W. STEPP ist auch im Blute eine Karboxylase vorhanden, die aus Brenztraubensäure Azetaldehyd abspaltet. Vermehrte Aldehydausscheidung im Harne ist bei stärkerer Hyperglykämie und Ketonurie im Diabetes gefunden worden. Ein deutlicher Einfluß der Kohlehydratausschaltung aus der Nahrung, sowie der Zufuhr von Alkali konnte nicht sichergestellt werden [2].

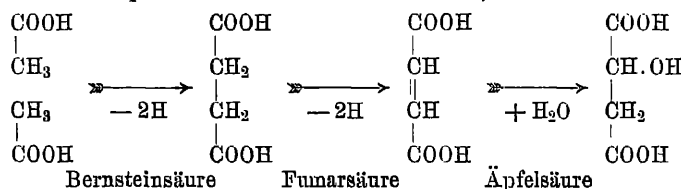
Weitere Schicksale des Azetaldehyds im Organismus.

Was nun die weiteren Schicksale des als Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaues im Organismus entstandenen Aldehyds betrifft, liegen da zahlreiche Möglichkeiten vor, die ich nur ganz kurz andeuten kann.

Es könnten sich je zwei Moleküle Azetaldehyds zu Aldol zusammenschieben: $CH_3.COH + CH_3.COH = CH_3-CH(OH)-CH_2-COH$ und dieses sich weiter zu β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton umwandeln (vide das Schema). Es konnte tatsächlich gezeigt werden, daß die durchblutete Leber aus Azetaldehyd Azetessigsäure und Azeton zu bilden vermag [3].

Der Azetaldehyd könnte zu Alkohol reduziert und zu Essigsäure oxydiert werden. Es scheint auch ein Ferment in den Geweben zu existieren, daß beide Umwandlungen (nach Art der Cannizaroschen Reaktion) gleichzeitig fertig bringt [4]:

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ COH \\ \\ CH_3 \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{c} H_2 \\ \| \\ O \end{array} = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2.OH \\ \\ CH_3 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Aus der Essigsäure könnte dann allenfalls Bernsteinsäure, Fumarsäure und Äpfelsäure weiter entstehen [5]:

$$\underset{\text{Bernsteinsäure}}{\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_3 \\ \\ CH_3 \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow{-2H} \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}} \xrightarrow{-2H} \underset{\text{Fumarsäure}}{\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \end{array}} \xrightarrow{+H_2O} \underset{\text{Äpfelsäure}}{\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}}$$

Doch möchte ich heute auf diese Dinge, auf die ich noch beim Kapitel der Gewebsatmung zurückkommen werde, nicht weiter eingehen.

Gegen die Annahme, daß der Azetaldehyd ein normales Zwischenprodukt des Stoffwechsels und Abbauprodukt der Brenztraubensäure sei, ist geltend gemacht worden, daß er nach intraperitonealer Beibrin-

---

[1] J. WOHLGEMUTH, Arch. f. Verdauungskrankh. 1926, Bd. 37, S. 225.

[2] W. STEPP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 127, S. 80 — mit IRENE ROTHMANN, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 349. — Methodik der Azetaldehydbestimmung im Harne: Abderhaldens Arbeitsmeth. 1924, Abt IV, Teil 5, S. 251—270.

[3] E. FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 202.

[4] »Aldehydmutase« nach BATTELLI und STERN, sowie PARNAS.

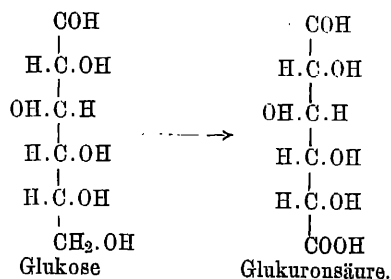
[5] Nach THUNBERG, BATTELLI und STERN, EINBECK u. a.

gung in merklichen Mengen in die Exspirationsluft und in den Harn übergeht, ebenso nach Beibringung von Äthylalkohol — nicht aber nach Beibringung von Brenztraubensäure[1]). — Subkutane Injektion von Azetaldehyd verursacht bei Hunden einen starken Anstieg der Milchsäure im Blute, die indirekt aus Zucker zu stammen scheint[2]).

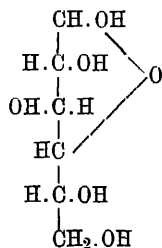
Glukuronsäure.

Konstitution.

Die Glukuronsäure, die im Jahre 1878 gleichzeitig und unabhängig voneinander von M. JAFFE, sowie von O. SCHMIEDEBERG und H. H. MEYER als Produkt des Stoffwechsels entdeckt und deren Konstitution durch die Synthese von EMIL FISCHER und PILOTY sichergestellt worden ist, ist zweifellos ein direktes Oxydationsprodukt des Traubenzuckers:

```
   COH                    COH
    |                      |
 H.C.OH                 H.C.OH
    |                      |
OH.C.H                 OH.C.H
    |       ------->       |
 H.C.OH                 H.C.OH
    |                      |
 H.C.OH                 H.C.OH
    |                      |
   CH2.OH                 COOH
 Glukose              Glukuronsäure.
```

Die Glukuronsäure tritt im Stoffwechsel stets in Form gepaarter Glukuronsäuren auf, welche lävogyr sind, während der freien Glukuronsäure eine optische Rechtsdrehung eigentümlich ist.

Die Paarlinge tragen im allgemeinen den Charakter von Alkoholen oder Phenolen. Nach den von NEUBERG und NEIMANN ausgeführten Synthesen gepaarter Glukuronsäuren und der Feststellung, daß glykosidspaltende Fermente (wie Emulsin und Kefirlaktase) auch gepaarte Glukuronsäuren zu spalten vermögen, kann es keinen Zweifel unterliegen, daß diese letzteren im allgemeinen dem Glykosidtypus EMIL FISCHERS entsprechen. Von der tautomeren Nebenform der Glukose

```
    CH.OH
    |    \
 H.C.OH   \
    |      >O
OH.C.H    /
    |    /
   HC   /
    |
 H.C.OH
    |
   CH2.OH
```

ausgehend, ist dann die Reaktion mit einem Alkohol unter Wasseraustritt und die Oxydation der endständigen $CH_2.OH$-Gruppe zu einem Karboxyl ohne weiteres verständlich, derart also, daß man z. B. einer Phenolglukuronsäure die Konstitution

[1]) BRIGGS (St. Louis), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 71, p. 67.

[2]) COLLAZO et MORELLI, Journ. de Physiol. 1926, Vol. 24, p. 508.

$CH.O.C_6H_5$
$H.C.OH$ O
$OH.C.H$
$H.C$
$H.C.OH$
$COOH$

zuschreiben darf[1]). Nach EMIL FISCHER ist es recht unwahrscheinlich, daß die freie Glukuronsäure primär gebildet wird, da es nicht recht verständlich wäre, wieso die $CH_2(OH)$-Gruppe oxydiert, die viel labilere Aldehydgruppe aber verschont wird. Dieser Widerspruch verschwindet jedoch, wenn man sich vorstellt, daß die Aldehydgruppe zunächst durch Anlagerung einer Alkohol- oder Phenolgruppe geschützt und sodann erst die endständige $CH_2(OH)$-Gruppe zu COOH oxydiert wird.

Paarungsbedingungen.

Sehr zahlreiche in den Organismus eingeführte körperfremde Substanzen werden schließlich in Form gepaarter Glukuronsäuren mit dem Harne ausgeschieden. Dabei sind aber nur die Alkohole und Phenole direkter Paarung fähig. Aldehyde und Ketone müssen zu Alkoholen reduziert werden; (z. B. Chloral $CCl_3.COH$ zu $CCl_3.CH_2.OH$; Azeton $CH_3.CO.CH_3$ zu $CH_3.CH(OH).CH_3$). Kohlenwasserstoffe der aromatischen und hydroaromatischen Reihe werden hydroxyliert, (z. B. Benzol zu Phenol); auch heterozyklische Verbindungen unterliegen einer analogen Hydroxylierung (z. B. Indol zu Indoxyl)[2]).

Ihrem eigentlichen Sinne nach ist die Paarung körperfremder Substanzen mit Glukuronsäure offenbar ein Entgiftungsvorgang. Es scheint, daß der Organismus dabei zuweilen mehr Glukuronsäure mobilisiert, als unbedingt nötig wäre. Zum mindesten hat F. BLUMENTHAL bei einem Falle von Lysolvergiftung die Bildung von viel mehr

---

[1]) Anscheinend ist aber keineswegs allen gepaarten Glukuronsäuren eine derartige Glukosidnatur eigentümlich. W. WIECHOWSKI (Arch. f. exper. Path. 1925, Bd. 97, S. 461) hat das Indischgelb näher untersucht, das aus dem Harne von Kühen gewonnen wird, die mit den Blättern von Mangifera indica gefüttert worden sind. (Es ist dies ein in den Tropen allgemein kultivierter Obstbaum.) Das Indischgelb ist das Magnesiumsalz einer mit Euxanthon gepaarten Glukuronsäure (SPIEGEL, FISCHER und PILOTY, THIERFELDER). WIECHOWSKI schreibt dem Paarungsprodukte die Konstitution

OH O
HO — CO — $CH.OH$
$[CH(OH)]_4$
$COOH$ (Stellung der Hydroxyle willkürlich.)

zu.

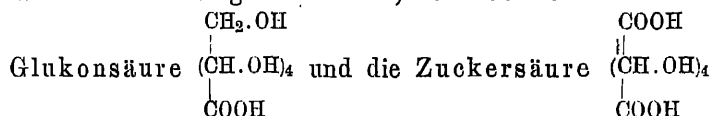
[2]) Vgl. die **Literatur:** C. NEUBERG, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 225, 228 und Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3, S. 385–390. — E. FROMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd 41, S. 243 und früheres. — C. NEUBERG und W. NEIMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 114. — E. SALKOWSKI und C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 2, S. 307. — R. HILDEBRANDT (Halle), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 438. — HÄMÄLÄINEN (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. 1912, Vol. 27, p. 141. — J. SCHÜLLER (Labor. M. Cremer, Köln), Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 56, S. 274. — J. SANEYOSHI (Labor. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 36, S. 22. — F. F. NORD, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Abt. 1, Teil 5, S. 1065–1082. — A. GOTTSCHALK, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 2, S. 517–518.

Glukuronsäure bemerkt, als die Bindung des eingeführten Kresols erfordert hätte.

Entstehung der Glukuronsäure durch Zuckeroxydation.

Die Entstehung der Glukuronsäure auf oxydativem Wege aus Zucker (welche übrigens auch in vitro durch vorsichtige Oxydation von Dextrose mit Wasserstoffsuperoxyd nachgeahmt werden kann)[1], macht eine gewisse Abhängigkeit der physiologischen Bildung dieser Substanz von den Kohlehydratvorräten des Organismus ohne weiteres verständlich. Wir werden uns nicht darüber wundern, daß ein durch langdauernden Hunger glykogenarm gewordenes Tier etwa auf Kampherzufuhr mit einer nur wenig intensiven Glukuronsäureausscheidung reagiert, die auf Zuckerzufuhr sofort emporschnellt. Wir werden uns aber (nach dem was wir über Zuckerbildung aus Eiweiß gehört haben), andererseits ebensowenig darüber wundern, daß ein praktisch glykogenfreier Organismus überhaupt doch noch Glukuronsäure zu produzieren vermag.

Während PAUL MEYER eine weitgehende Zerstörung der Glukuronsäure angenommen hatte, ergibt sich aus BIBERFELDS[2] Untersuchungen, daß parenteral eingeführte Glukuronsäure vom Organismus gar nicht angegriffen wird. Damit entfällt jede Möglichkeit, daß sie ein normales Abbauprodukt des Zuckers sei. Offenbar handelt es sich hier um einen Nebenweg der Zuckerzerstörung, der nur unter abnormen Bedingungen, vermutlich zu Zwecken der Entgiftung, eingeschlagen wird. Es ist übrigens lehrreich, daß auch die

Glukonsäure $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ (CH.OH)_4 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ und die Zuckersäure $\begin{matrix} COOH \\ | \\ (CH.OH)_4 \\ | \\ COOH \end{matrix}$

schwer angreifbare Substanzen sind.

Bedeutung der Glukuronsäure für die Diagnostik der Darmstörungen und Lebererkrankungen.

Die Ausscheidung der Glukuronsäure im Harne ist anscheinend in erster Linie von den Verdauungszuständen und der Darmfäulnis, demnach von den für die Paarung zur Verfügung stehenden Indol- und Phenolmengen, abhängig. So bietet eine Reaktion, welche auf der Grünfärbung beruht, die Glukuronsäure mit α-Naphtol und konzentrierter Schwefelsäure gibt, nach E. MAYERHOFERS Untersuchungen das allerfeinste Erkennungszeichen für das Vorhandensein von Darmstörungen bei Säuglingen. Während diese Probe bei gut gedeihenden Brustkindern stets negativ ausfällt, genügt bereits die geringste, mit erhöhter Darmfäulnis einhergehende Ernährungsstörung, um einen positiven Ausfall zu veranlassen, der mit dem Grade der Erkrankung ansteigt und abfällt. Bei künstlich ernährten Säuglingen, bei denen es ja, wie bekannt, selten ohne Ernährungsstörungen abgeht, soll das Fehlen der Glukuronsäureausscheidung im Harne geradezu einen Ausnahmsfall bilden[3].

---

[1] A. JOLLES, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 242.

[2] BIBERFELD (Breslau), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 65. — R. HÜRTHLE (Breslau), ebenda 1927, Bd. 181.

[3] **Literatur über das Vorkommen von Glukuronsäureverbindungen im Organismus:** C. NEUBERG, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 226. — R. LÉPINE und BOULUD, Compt. rend. 1905, Vol. 141, p. 453 und frühere Mitteilungen: Journ. de Physiol. 1905, Vol. 7, p. 775. — B. VON FENYVESSY (Pharmakol. Inst. Budapest), Arch. internat des Pharmacodyn. 1903, Vol. 12, p. 407. — C. TOLLENS und F. STERN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 64, S. 39. — C. TOLLENS, ebenda 1910, Bd. 67,

Bei Bemühungen klinischerseits die Glukuronsäuresynthese im Organismus der Diagnostik der Lebererkrankungen zugute kommen zu lassen, scheint vorläufig nicht viel herausgekommen zu sein[1].

Nachweis und Bestimmung der Glukuronsäure.

Schließlich möchte ich Sie noch mit einigen Worten über den Nachweis und die Bestimmung der Glukuronsäure orientieren.

Im allgemeinen wird ein Harn dann in bezug auf die Gegenwart von gepaarten Glukuronsäuren verdächtig erscheinen, wenn er bei mangelndem Gärungs- und Reduktionsvermögen eine deutliche Linksdrehung aufweist und diese nach längerem Kochen mit verdünnter Säure in eine Rechtsdrehung übergeht, während gleichzeitig ein intensives Reduktionsvermögen zutage tritt.

C. NEUBERG empfiehlt, beim Fahnden nach Glukuronsäure zunächst derart vorzugehen, daß man dieselbe, nach hydrolytischer Spaltung des Harnes, durch Bleifällung in einer Fraktion anreichert. Nach Zerlegung des Bleiniederschlages mit Schwefelwasserstoff oder Schwefelsäure gelingt es zuweilen, das schön kristallisierende Cinchoninsalz der Säure zu gewinnen. Wertvolle Dienste kann nach NEUBERG auch die p-Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure leisten, welche von den Bromphenylosazonen der Zucker durch die fast vollständige Unlöslichkeit in warmem Alkohol getrennt werden kann, vor allem aber dadurch charakterisiert erscheint, daß ihr optisches Drehungsvermögen in Pyridinalkohollösung um ein Vielfaches größer ist, als dasjenige irgend einer analogen Zuckerverbindung.

Zum Nachweise der Glukuronsäure können auch die bei der Orcin- und Phloroglucinprobe auftretenden schönen Färbungen dienen[2]. Nach NEUBERG beruhen diese Proben nicht auf der Abspaltung von Furfurol und werden daher mit Unrecht als »Furfurolreaktionen« bezeichnet. Dieselben sind aber keineswegs für die Glukuronsäure irgendwie charakteristisch, sind vielmehr bekanntlich auch Pentosenreaktionen; es scheint, daß dieselben übrigens allen Zuckern mit einer ungeraden Kohlenstoffanzahl im Moleküle zukommen.

Wesentliche Vorteile diesen Reaktionen gegenüber bietet die Naphtoresorcinreaktion von B. TOLLENS[3]. Dieselbe beruht darauf, daß das Naphtoresorcin [1,3 Dioxynaphtalin $C_{10}H_6(OH)_2$], beim Kochen mit Salzsäure die Glukuronsäure in einen Farbstoff umwandelt, der mit blauer Farbe in Äther übergeht und dessen Lösung ein dunkles Spektralband in der Gegend der Natriumlinie aufweist. Zwar ist auch diese Reaktion nicht für die Glukuronsäure durchaus spezifisch; sie fällt vielmehr (wie A. MANDEL und C. NEUBERG[4]) gezeigt haben) mit zahlreichen aliphatischen Aldehyd- und Ketonsäuren, von der Glyoxylsäure $\begin{array}{l}COH\\ |\\ COOH\end{array}$ angefangen, welche die Atomgruppierung $\begin{array}{l}CO\\ |\\ COOH\end{array}$ enthalten, positiv aus und scheint durch eine bestimmte Kombination von Karboxyl- und Karbonylgruppen bedingt zu sein. Auch kann das Indoxyl zu Täuschungen Anlaß geben[5]. Die Probe ermöglicht aber immerhin eine

S. 138. — E MAYRHOFER (Franz Josefs Spital, Wien), Zeitschr. f. Kinderheilk. 1910, Bd. 1, S 226; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 70, S 391. — K. v. STEJSKAL und H. FR. GRÜNWALD (II. med. Klinik, Wien), Wiener kl. Wochenschr. 1909, Nr. 30.

[1]) Näheres siehe FÜRTH, Probleme II, S. 317—318.

[2]) G. SCHOPF (Labor. v. Hári, Budapest), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 180, S. 341: Spektrophotometrische Bestimmung der Glukuronsäure auf Grund der Orcinreaktion.

[3]) B. TOLLENS (Göttingen), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1908, Bd. 41, S. 1783; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 56, S. 115. — C. TOLLENS (Kiel), Münchener Med. Wochenschr 1909, S. 652. — C. NEUBERG und O. SCHEWKET, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 502.

[4]) A. MANDEL und C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 148. — C. NEUBERG, ebenda 1910, Bd 24, S. 436.

[5]) R. BERNIER. Journ. d. Pharm. et de Chim. (Ser. 7) 1910, Vol. 2, p. 401; zit. nach Jahresber. f. Tierchem. 1910, Bd. 40, S. 301.

sichere Unterscheidung der Glukuronsäure von den Pentosen. Wird die Glukuronsäure in einem Gemische verschiedener Zucker mit diesen als Osazon gefällt, so gibt nur das Glukuronsäureosazon die Tollensche Farbenreaktion[1]).

Eine weitere Glukuronsäurereaktion rührt von GUIDO GOLDSCHMIEDT her, der gefunden hat, daß Glukuronsäure mit α-Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure eine smaragdgrüne (beim Verdünnen mit Wasser in violett und blau übergehende) Färbung gibt. Weder Hexosen noch Pentosen geben diese Reaktion, welche im menschlichen Harne jedoch nur bei nitratfreier Nahrung (z. B. Milch, Weißbrot und Fleisch) direkt anwendbar ist. Hunde- und Kaninchenharn ist, wie die Diphenylaminreaktion lehrt, stets nitritfrei[2]).

Ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Glukuronsäure ist von LEFÈVRE und TOLLENS vorgeschlagen worden. Dasselbe beruht darauf, daß, wenn man Harn mit Bleiessig und Ammoniak fällt, das bei der Destillation dieses Niederschlages mit Säure auftretende Furfurol im wesentlichen der Glukuronsäure entstammt. Ein Molekül derselben zerfällt dabei in je ein Molekül Furfurol und Kohlensäure. Das erstere kann durch Fällung des Destillates mit Phloroglucin zur Wägung gebracht, die Kohlensäure aber in einem Kaliapparate aufgefangen und bestimmt werden. Da die Furfurolbildung zwar auch den Pentosen zukommt, die gleichzeitige Kohlensäureabspaltung aber für die Glukuronsäure, (deren Karboxylgruppe sie entstammt), durchaus charakteristisch ist, gestattet die Methode Glukuronsäure neben Pentosen zu bestimmen[3]).

---

[1]) C. NEUBERG und S. SANEYOSHI, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 36, S. 56.

[2]) G. GOLDSCHMIEDT (Prag), Zeitschr. f. physiol Chem. 1910, Bd. 65, S. 389; 1910, Bd. 67, S. 194. Vgl. auch: L. v. UDRANSKY, ebenda 1910, Bd. 68, S. 88.

[3]) B. TOLLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 61, S. 95. — U. LEFÈVRE und B. TOLLENS, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1908, Bd. 40, S. 4513.

LXI. Vorlesung.

Zuckervergärung.

Wenngleich die Biochemie der Pflanzen außerhalb des Rahmens meiner Vorlesungen liegt, habe ich doch die bestimmte Empfindung, daß meine Erörterungen über den Kohlehydratstoffwechsel höchst lückenhaft wären, wenn ich sie nicht durch einen Streifblick auf die Welt der Gärungsvorgänge ergänzen würde. Es kann dies freilich nichts weiter als ein flüchtiger Streifblick sein. Ist doch die Gärungschemie längst zu einer mächtigen, selbständigen Wissenschaft ausgewachsen. Wenn auch ein Studium der animalen Biochemie an den Gärungsvorgängen nicht achtlos vorübergehen kann, dieselben vielmehr immer und immer wieder zu ihrem Forschungsgebiete in Beziehung bringt, so hat das eben einen sehr triftigen Grund: Wir können tierische Zellen (von wenigen Ausnahmen, wie die Blutzellen, Spermatozoen u. dgl. abgesehen) im allgemeinen nur im Gewebsverbande mit anderen Zellen dauernd am Leben erhalten. Hefezellen und andere einzellige Mikroorganismen können aber als isolierte Zellen unter geeigneten Bedingungen beliebig lange lebens- und vermehrungsfähig erhalten werden. Zum Studium vieler allgemeiner Eigenschaften, die tierischen und pflanzlichen Zellen gemeinsam sind, wird sich daher auch der Tierbiologe immer wieder an diese pflanzlichen Kleinwesen halten müssen; und so hat dann das Studium dieser immer wieder befruchtend auf die Physiologie und Biochemie des Menschen und der Tiere zurückgewirkt. Ich werde versuchen aus der ungeheueren Fülle von Material einige Tatsachen herauszugreifen, welche mir für die Probleme, die in den vorangegangenen Vorlesungen aufgerollt worden sind, besonders bedeutsam zu sein scheinen[1]).

Zymase.

Nach der Entdeckung EDUARD BUCHNERS besitzen die Hefearten die gemeinsame Eigenschaft, Zymase zu produzieren. Es ist dies ein Ferment, das unter normalen Bedingungen von der Zelle in ihrem Inneren festgehalten wird. Um es loszutrennen, mußten die Zellwände zerrissen und konnte der Zellinhalt dann unter der Anwendung eines großen mechanischen Druckes (— es wurden zu diesem Zwecke mächtig wirksame hydraulische Pressen konstruiert —) ausgepreßt werden. — Jedoch auch durch Mazeration mit verschiedenen Lösungsmitteln kann die Zymase ge-

---

[1]) Überblick der chemischen **Literatur über Zuckergärungsformen:** C. NEUBERG, Naturwissensch. 1921, Bd. 9, S. 334. — Rona-Spiros Jahresber. 1923, S. 144–155. — Handb. d. Biochemie 1925, Bd. 2, S. 442–484. — A. FERNBACH, Bull. Soc. Chimie biol. 1924, Vol. 6, p. 873.

wonnen werden. Dieselbe findet sich auch in abgetöteten, mit Azeton und Äther behandelten, dauerhaften Trockenpräparaten noch wirksam.

Neubergs drei Gärungsformen.

Die alte Biochemie formulierte den Vorgang der Zuckervergärung in die alte klassische Gleichung (GAY-LUSSAC 1815):

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_5.OH + 2\,CO_2.$$

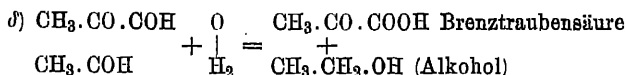
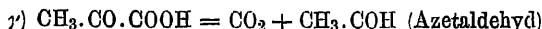
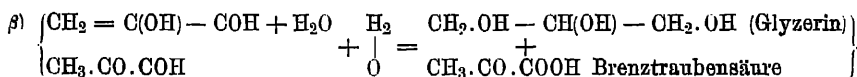
NEUBERG unterscheidet aber neben dieser »ersten Gärungsform« noch zwei weitere.

Was nun zunächst diese erste Gärungsform betrifft, hat CARL NEUBERG[1]) derselben folgende Deutung gegeben:

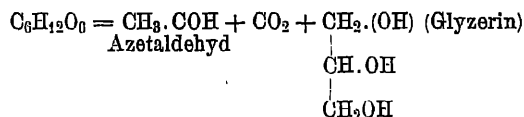
α) $C_6H_{12}O_6 - 2H_2O = 2\,CH_3.CO.COH$ (Methylglyoxal)

β) $\left\{\begin{matrix} CH_2 = C(OH) - COH + H_2O \\ CH_3.CO.COH \end{matrix}\right. + \begin{matrix} H_2 \\ | \\ O \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2.OH - CH(OH) - CH_2.OH \\ + \\ CH_3.CO.COOH \end{matrix}$ (Glyzerin) Brenztraubensäure

γ) $CH_3.CO.COOH = CO_2 + CH_3.COH$ (Azetaldehyd)

δ) $\begin{matrix} CH_3.CO.COH \\ CH_3.COH \end{matrix} + \begin{matrix} O \\ | \\ H_2 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3.CO.COOH \\ + \\ CH_3.CH_2.OH \end{matrix}$ Brenztraubensäure (Alkohol)

Es sollen demnach beim Zerfall des Hexosemoleküls in Alkohol und Kohlensäure Methylglyoxal, Glyzerin, Brenztraubensäure und Azetaldehyd auftreten. »Die zentrale Stellung«, sagt NEUBERG, »die der so bewegliche Azetaldehyd und die ungeheuer reaktionsfähige Brenztraubensäure ersichtlich beim Vorgange der Zuckerspaltung mit Hefe einnehmen, hat sich nun auch durch Anwendung des Abfangeverfahrens auf die Vergärungen enthüllt, die durch verschiedene Bakterien und Sproßpilze zustande kommen.«

Geht die Vergärung aber in Gegenwart der schwachalkalisch reagierenden Alkalisulfite vor sich, welche den entstehenden Azetaldehyd abfangen, so tritt die zweite Gärungsform in Erscheinung:

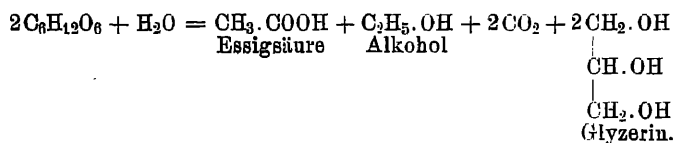
$$C_6H_{12}O_6 = \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3.COH} + CO_2 + \begin{matrix} CH_2.(OH) \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2OH \end{matrix} \text{ (Glyzerin)}$$

Es konnten so bis 80% der theoretischen Ausbeute an Aldehyd und Glyzerin erhalten werden[2]). Man hat von derartigen Methoden auch bei der industriellen Darstellung des Glyzerins auf dem Gärungswege (CONNSTEIN und LÜDECKE) Gebrauch gemacht und so die Glyzerinausbeute verzehnfacht.

Alkalisatoren mineralischer und organischer Natur beeinflussen ganz allgemein die Gärung in dem Sinne, daß die Zuckerspaltung nach der dritten Vergärungsform erfolgt:

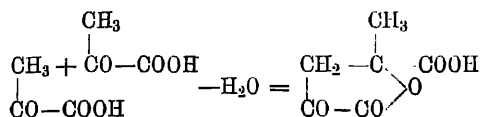
---

[1]) C. NEUBERG (Festvortrag), Ber. d. d. chem. Ges. 1922, Bd. 55, S. 3624. — Nach NEUBERG und KERB (1913).

[2]) Nach NEUBERG und ELSA REINFURTH. Ebenso wie bei der alkoholischen Gärung kann Azetaldehyd auch (nach Versuchen des NEUBERGschen Laboratoriums) bei der Gärung mit Colibazillen, der Zitronen- und Fumarsäuregärung, bei der Wirkung von Bier- und Weinessigbakterien, von Mukor, Oidium und Torula auftreten.

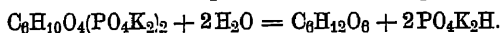
$$2C_6H_{12}O_6 + H_2O = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3.COOH} + \underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5.OH} + 2CO_2 + 2\underset{\text{Glyzerin.}}{\begin{array}{l}CH_2.OH\\ |\\ CH.OH\\ |\\ CH_2.OH\end{array}}$$

Die Vergärung der Brenztraubensäure ist als ein echter Fermentvorgang anzusehen. Das wirksame Enzym ist als Karboxylase bezeichnet worden (s. die vorige Vorlesung). Es scheint bisher nicht gelungen zu sein, Zymaselösungen zu bereiten, die frei von Karboxylase waren. Dagegen ist es umgekehrt wiederholt gelungen (z. B. durch Einwirkung von Chloroform auf Trockenhefe) Karboxylasepräparate zu erhalten, die zwar Brenztraubensäure, nicht aber Zucker anzugreifen vermochten.

Nach FERNBACH und SCHOEN (l. c.) können sich je zwei Moleküle Brentraubensäure in Gärungsgemischen kondensieren:

$$\begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CO-COOH\end{array} + \begin{array}{l}CH_3\\ |\\ CO-COOH\end{array} - H_2O = \begin{array}{l}\quad\;\; CH_3\\ \quad\;\; |\\ CH_2-C\cdot COOH\\ | \qquad\quad >O\\ CO-CO\end{array}$$

Auf das Für und Wider in bezug auf die Rolle der Brenztraubensäure bei dem Gärungsvorgange und die diesbezüglich von verschiedenen Seiten geltend gemachten Zweifel und Bedenken kann hier nicht eingegangen werden. Ich möchte nur noch erwähnen, daß NEUBERG und GOTTSCHALK[1]), sowie der Wiener Pflanzenphysiologe GUSTAV KLEIN[2]) den Azetaldehyd auch als Zwischenstufe bei der anaeroben Atmung höherer Pflanzen (Erbsensamen u. dgl.) nachgewiesen haben. Nach neuesten Untersuchungen[3]) vergärt die Brenztraubensäure unter Umständen schneller als Glukose. Unter Umständen vergärt sie aber auch garnicht. Vielleicht ist die Mitwirkung eines Koenzyms erforderlich.

Zymophosphat. Im Jahre 1905 haben HARDEN und YOUNG die grundlegende Beobachtung gemacht, daß der Zusatz von Dinatriumphosphat zu einem gärenden Zucker-Hefe-Gemenge die Kohlensäureentwicklung proportional dem Phosphatzusatze steigert und daß gleichzeitig eine feste Verbindung zwischen Zucker und Phosphorsäure auftritt, in der die Phosphorsäure durch die üblichen Reagentien (wie Magnesiamischung) nicht mehr nachweisbar ist. Ähnliche Beobachtungen sind gleichzeitig vom Russen IWANOFF gemacht worden. Die als Bleisalz isolierte Verbindung erwies sich als Salz der Hexosediphosphorsäure $C_6H_{10}O_4(PO_4R_2)_2$. Dieser merkwürdige Vorgang ist nun in einer langen Reihe von Arbeiten außer von seinen Entdeckern insbesondere von LEBEDEW, sowie in den Laboratorien von HANS VON EULER sowie von CARL NEUBERG eingehend studiert worden[4]). Doch sind die Ansichten über diesen merkwürdigen Naturvorgang, der im allgemeinen als eine integrierende Phase der alkoholischen Zuckergärung aufgefaßt wird, noch keineswegs geklärt. In der Hefe sollen zweierlei Fermente vorkommen: eine Phosphotase, welche die esterartige Verbindung zu Zucker und Phosphat wieder zu spalten vermag:

$$C_6H_{10}O_4(PO_4K_2)_2 + 2H_2O = C_6H_{12}O_6 + 2PO_4K_2H.$$

---

1) C. NEUBERG und A. GOTTSCHALK, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 257.

2) G. KLEIN, Naturwiss. 1925, Bd. 13.

3) HÄGGLUND und AHLBOM, ebenda 1927, Bd. 181, S. 158.

4) Näheres und Literatur in der Monographie von A. HARDEN »Alcoholic Fermentation«, 3. Aufl. London 1923, sowie bei C. NEUBERG, Handb. d. Bioch. 1925, Bd. 2, S. 452—458.

Überdies auch das aufbauende Ferment, die Phosphatese, die nach der Meinung EULERS und seiner Mitarbeiter[1]) von der ersteren verschieden ist.

Frische Hefe vermag nicht ohne weiteres zugesetztes anorganisches Phosphat in organische Bindung überzuführen; dagegen bringen manche Hefedauerpräparate untergäriger Rassen (welche den obergärigen in dieser Hinsicht weit überlegen sind) dieses Kunststück bis zu 100% zuwege[2]).

Der Phosphorylierungsvorgang erfordert offenbar die Mitwirkung eines Kofermentes. EULER und MYRBÄCK haben sich bemüht, dieses Ferment durch verschiedene Fällungen (mit Blei, Tannin, Phosphorwolframsäure u. dgl.) zu reinigen. Gärungsfähige, ausgewaschene Trockenhefe und Azetondauerpräparate, die an sich unfähig waren, die Phosphorylierung zu bewirken, haben durch Zusatz von Koferment diese Fähigkeit erlangt.

Bezüglich der Vergärbarkeit der Hexosediphosphorsäure liegen widersprechende Angaben vor; keinesfalls überragt die Vergärbarkeit dieser Verbindung diejenige des nicht phosphorylierten Zuckers; vielmehr ist das Gegenteil der Fall[3]).

Arsensaure Salze, welche die zellfreie Vergärung der Zucker beschleunigen, hemmen umgekehrt den Phosphorylierungsvorgang[4]).

Auf die Frage, ob man berechtigt sei, Triosen als Zwischenprodukte der Phosphorylierung anzusehen, wie LEBEDEW sich die Sache vorgestellt hat, kann hier nicht eingegangen werden. Rohrzucker wird schneller phosphoryliert, als Glukose. Vielleicht entsteht bei seiner Hydrolyse unmittelbar jene Hexoseform, welche der Phosphorylierung unterliegt[5]).

Bei der partiellen Hydrolyse der Rohrzucker-Phosphorsäure-Verbindung erfolgt Abspaltung von Fruktose und Bildung von Glukosemonophosphorsäure[6]).

Im übrigen ist die Konstitution der Hexosediphosphorsäure noch keineswegs aufgeklärt. Ich war bei gemeinsam mit J. MARIAN ausgeführten Untersuchungen (l. c.) recht überrascht, zu sehen, daß Präparate von hexosediphosphorsaurem Natrium[7]), bei guter elementaranalytischer Übereinstimmung mit den durch die Formel geforderten Werten, in bezug auf ihr Reduktionsvermögen (direkt oder nach Säurehydrolyse) gegenüber FEHLINGscher Lösung nur etwa die Hälfte, gegenüber saurer Bichromatlösung aber nur etwa ein Viertel des theoretischen Zuckerwertes ergeben[8]). Ich

---

[1]) KULLBERG, OLSÉN, JOHANSSON, MYRBÄCK.

[2]) Vgl. GOTTSCHALK, Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 14.

[3]) EULER und BÄCKSTRÖM (Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 77, S. 394) fanden, daß das Natriumsalz des Kohlehydratphosphorsäureesters zwar die Gärung durch lebende Hefe beschleunigt, selbst aber von lebender Hefe nicht vergoren wird. — Bei Versuchen mit dem Magnesium-Salze der Hexosediphosphorsäure, das leichter löslich ist als das Kalziumsalz und sich zu physiologischen Versuchen besonders eignet (NEUBERG und SABETAY, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 161, S. 240) ergab es sich, daß Hexosediphosphat sehr viel schlechter vergoren wird, als nicht phosphorylierter Zucker (NEUBERG und MARIA KOBEL, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 166, S. 488; 1926, Bd. 174, S. 480 und 490). — Aus eigener Anschauung konnte ich mich von der Vergärbarkeit des Natriumsalzes durch Preßhefe nicht überzeugen (FÜRTH und MARIAN, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 136—137).

[4]) NEUBERG und KOBEL l. c.

[5]) H. v. EULER und E. BRUNIUS, Svensk kem. tidskr. 1925, Ronas Ber. Bd. 36, S. 698.

[6]) HATANO (Labor. v. Neuberg), Biochem. Zeitschr. 1925. Bd. 159, S. 175. — C. NEUBERG und LEIBOWITZ, ebenda 1927, Bd. 184, S. 489 (Charakteristik des durch Gärung gewonnenen Hexosemonophosphates).

[7]) »Candiolin-Natrium« von Bayer & Co, Leverkusen.

[8]) Um diesen Widerspruch aufzuklären, hat J. MARIAN das Verfahren zur quantitativen Ermittlung des Glyzerins nach Hehner durch Oxydation mit Kaliumbichromat in schwefelsaurer Lösung auf die maßanalytische Bestimmung von Kohlehydraten übertragen. Es ergab sich, daß die Methode auf Glukose, Fruktose und Dioxyazeton mit einer Fehlergrenze weniger Prozente anwendbar ist. Für Hexosediphosphorsäure gab jedoch diese Methode nur rund ein Viertel des theoretisch geforderten Wertes.

weiß mir diese auffallenden Befunde kaum anders zu deuten, als daß dem Kohlehydrat in der Hexosediphosphorsäure eine Ringstruktur eigentümlich sein dürfte[1]).

Vergärung von Triosen.

Gegenüber der Vorstellung, daß Triosen eine notwendige Zwischenstufe beim Gärungsvorgange bilden, ist von zahlreichen Forschern[2]) der Umstand geltend gemacht worden, daß Glyzerinaldehyd

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COH \end{array}$$

und Dioxyazeton

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH \end{array}$$

wenn überhaupt, so sicherlich um vieles schwerer vergären, als Glukose und Fruktose. Erst in jüngster Zeit ist demgegenüber von HAEHN und GLAUBITZ behauptet worden, daß Dioxyazeton in Phosphatlösung fast denselben Vergärungsgrad zeigen kann wie Glukose und daß es sehr schnell von einer lebenden Hefe vergoren werden kann, ohne deren Lebenskraft zu schädigen[3]).

Die Vergärbarkeit des Methylglyoxals kann nicht für bewiesen gelten[4]).

Daß die Hefe in hohem Grade neuen Anforderungen gegenüber anpassungsfähig ist, geht aus dem Umstande hervor, daß sie durch Vorbehandlung mit Galaktoselösung die Fähigkeit gewinnen kann, diese Zuckerart zu vergären[5]).

Wenn wir uns nun weiter bemühen, die Art der Spaltungsvorgänge in der Hefe zu analysieren, so müssen wir derselben zweifellos die Fähigkeit der Kohlensäureabspaltung und der hydrolytischen Spaltung zuerkennen[6]).

---

[1]) Vgl. C. NEUBERG, Handb. d. Biochemie 1925, Bd. 2, S. 458!

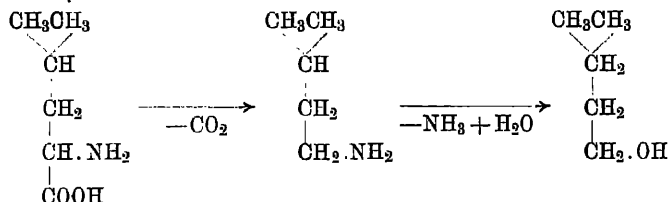
[2]) WOHL, PILOTY, HARDEN und YOUNG, SLATOR, NEUBERG und Mitarb. — Vgl. die Literatur bei NEUBERG l. c., S. 451.

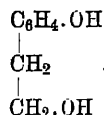
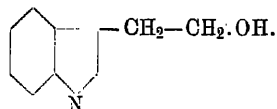
[3]) H. HAEHN und M. GLAUBITZ (Berlin. Instit. f. Gärungsgewebe), Ber. d. d. chem. Ges. 1927, S. 490.

[4]) NEUBERG l. c. S. 460.

[5]) H. v. EULER und Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925. Bd. 143, S. 89; 1926, Bd. 152, S. 248, 265. — E. ABDERHALDEN, Fermentforsch. 1925, Bd. 8, S. 474.

[6]) Aus der Kombination dieser beiden Wirkungen ergibt sich die Vergärung von Aminosäuren, wie sie von FELIX EHRLICH (1906—1912) eingehend studiert worden ist. So entsteht aus Leuzin

$$\begin{array}{l} CH_3CH_3 \\ \quad \diagdown\diagup \\ \quad CH \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH.NH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array} \xrightarrow[-CO_2]{} \begin{array}{l} CH_3CH_3 \\ \quad \diagdown\diagup \\ \quad CH \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH_2.NH_2 \end{array} \xrightarrow[-NH_3+H_2O]{} \begin{array}{l} CH_3CH_3 \\ \quad \diagdown\diagup \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH_2.OH \end{array}$$

der Isoamylalkohol des Fuselöls. Aus Tyrosin entsteht in analoger Weise das Tyrosol

$$\begin{array}{l} C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2.OH \end{array}$$

, aus Tryptophan das Tryptophol (Indolring, N) $—CH_2—CH_2.OH$.

Einer der hervorstechendsten Charakterzüge von Gärungsgemischen ist ihre reduktive Leistung, die von NEUBERG[1]) und seinen Mitarbeitern eingehend studiert worden ist. Es gelingt so, viele Aldehyde[2]) zu den entsprechenden Alkoholen zu reduzieren. Auch Nitrogruppen unterliegen der Reduktion, z. B. Nitrobenzol $C_6H_5.NO_2$ zu Anilin $C_6H_5NH_2$; oder Nitromethan CH_3NO_2 zu Methylamin $CH_3.NH_2$. Auch Phenylhydroxylamin $C_6H_5.NH(OH)$ wird zu Anilin reduziert. Ferner können Ketone einer Reduktion zu sekundären Alkoholen unterliegen. Für eine Reihe organischer und auch anorganischer Substanzen ist der Beweis erbracht worden, daß jene, welche durch Hefe reduzierbar sind, als Aktivatoren der Gärung wirken.

Reduktive Leistungen gärender Hefe.

Auch die vielstudierte und imposante Entfärbung von Methylenblaulösungen durch Hefe ist als eine Reduktionsleistung anzusehen. Dieselbe ist insbesondere von den verdienstvollen skandinavischen Forschern THUNBERG und seinen Mitarbeitern[3]) sowie von EULER und NILSSON[4]) eingehend studiert worden. Die letztgenannten nehmen bei dem Vorgange die Existenz einer »Ko-Reduktase« an, deren Kinetik studiert und deren Abtrennung versucht worden ist.

Carboligase.

Ein eigenartiges Ferment von kettensynthetischer Funktion, die Carboligase, ist von CARL NEUBERG und seinen Mitarbeitern[5]) in gärenden Hefegemischen aufgefunden worden. Zugefügtes Benzaldehyd kann mit Azetaldehyd in statu nascendi sich direkt kondensieren, wobei eine Aldehydgruppe in eine sekundäre Alkoholgruppe, die andere aber in eine Ketongruppe umgewandelt wird:

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} COH \\ | \\ CH_3 \end{matrix} = \begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ \overset{*}{C}H.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$$

Das so entstehende optisch aktive Produkt ist ein Azyloin (Phenylazetylkarbinol).

Läßt man Brenztraubensäure aber für sich allein vergären, so entsteht durch Kondensation zweier Moleküle Azetaldehyd das Methylazetylkarbinol[6]). $CH_3-\overset{*}{C}H.OH-CO-CH_3$. Diese Phänomene sind um so bemerkenswerter, als sie das erste bekannte Beispiel eines kettensynthetischen Fermentes darstellen.

Koferment der Hefegärung.

HARDEN und YOUNG haben seinerzeit durch Filtration von Hefepreßsaft durch Gelatinefilter die Existenz eines das Filter passierenden, thermostabilen Kofermentes, welches für die normale alkoholische Gärung unerläßlich ist, dargetan. Eine dieses Fermentes beraubte Hefe vermag nicht zu gären. Wir haben schon bei früherer Gelegenheit gehört, welche Rolle diesem Kofermente bei den Phosphorylierungsvorgängen in Gärungs-

---

[1]) C. NEUBERG mit WELDE, NORD, SANDBERG u. a., vgl. C. NEUBERG und HIRSCH, Ergebn. d. Physiol. 1923, Bd. 21, S. 400.

[2]) Formaldehyd, Azetaldehyd, Propionaldehyd, Valeraldehyd, n-Amylaldehyd, Thioaldehyd, Furfurol, Benzaldehyd.

[3]) THUNBERG und Mitarb., Skand. Arch. 1916—1925, Bd. 33—46.

[4]) H. v. EULER und R. NILSSON, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 149, S. 44; 1926, Bd. 151, S. 155; Bd. 152, S. 248, 265.

[5]) C. NEUBERG mit HIRSCH, LIEBERMANN, OHLE, REINFURTH, MAY, Biochem. Zeitschr. 1921—1923. — Ber. d. d. chem. Ges. 1924, Bd. 57, S. 1426. Literatur: NEUBERG, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 2, S. 466—467.

[6]) Nach KLUYVER, DONKER und VISSER T'HOOFT, (Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 161, S. 361) kann man auch schon geringe Mengen dieser Substanz in gärenden Zuckergemischen nachweisen, indem man sie erst zu $CH_3-CH(OH)-CH(OH)-CH_3$ reduziert, dann vorsichtig zu $CH_3-CO-CO-CH_3$ oxydiert und daraus durch Hydroxylamin und Nickelchlorid in der Wärme das in roten Nadeln kristallisierende Nickeldimethyl-Glyoxim darstellt.

gemischen zugeschrieben wird[1]). Ebenso haben wir gehört, daß nach O. MEYERHOF die Kofermente aus Hefe- und Muskelkochsäften sich gegenseitig vertreten können. Es scheint, daß derartige Kofermente in allen tierischen Organen zu finden sind[2]), ebenso im Blute[3]). Auch Mikroorganismen enthalten ganz ähnliche Kofermente[4]); ebenso die Organe höherer Pflanzen (z. B. Zitronen, Weizenkeimlinge). Man hat derartige gärungbeschleunigende Agentien auch als »Biokatalysatoren« auch wohl als »Vitamine« bezeichnet[5]).

Angesichts der großen physiologischen Bedeutung der Milchsäure ist ihre Bildung und ihr Verschwinden in Gärungsgemengen besonders bedeutungsvoll. Wie bekannt, verursacht die Zuckerspaltung in Milchsäure unter der Einwirkung der »Milchsäurebakterien« ($C_6H_{12}O_6 = 2 C_3H_6O_3$) das Sauerwerden der Milch (s. o. Vorl. 33, S. 471). Wie neuerdings festgestellt worden ist[6]), vermögen diese Bakterien, welche die Milchsäure verschonen, auch anderen Abbauprodukten des Zuckers, wie Glyzerinaldehyd, Dioxyazeton, Methylglyoxal und Brenztraubensäure, nichts anzuhaben. Es wäre aber ein großer Irrtum, wenn man annehmen wollte, daß die Milchsäure einem weiteren Abbau durch Mikroorganismen unzugänglich sei. Wenn man eine Lösung des optisch inaktiven Ammoniumsalzes der Gärungsmilchsäure der Einwirkung von Penicillium glaucum unterwirft, so erhält man nach einiger Zeit eine rechtsdrehende Lösung, weil die Linkskomponente von den Pilzen verbraucht worden ist.

Bildung und Zerstörung von Milchsäure durch Gärungsvorgänge.

Angesichts der zentralen Stellung, welche die Milchsäure im Kohlehydratstoffwechsel einnimmt, haben wir, mein Mitarbeiter FRITZ LIEBEN und ich, uns bemüht, das überaus verwickelte Problem des Milchsäureumsatzes dadurch zu vereinfachen, daß wir den Vorgang, soweit dies eben möglich war, aus dem lebenden Organismus hinausverlegten und in vitro beobachteten. Es ergab sich nun, daß es leicht gelingt, bei Schüttelung einer Hefesuspension unter Sauerstoffdurchleitung im Laufe weniger Stunden ein ausgiebiges Verschwinden zugesetzten milchsauren Natriums zu erzielen. Am besten gelingt dies durch Anwendung eines Schüttelkolbens, durch den man einen Sauerstoffstrom durchpassieren läßt. Das freie Entweichen von Kohlensäure ist Bedingung; ist es gehindert,

---

[1]) NEUBERG und GOTTSCHALK, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 161, S. 248 und früheres. — EULER und MYRBÄCK l. c.

[2]) O. MEYERHOF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 101.

[3]) H. v. EULER und NILSSON, ebenda 1926, Bd. 162, S. 63. Mißt man das Koferment im Blute durch die Aktivierung der Gärwirkung ausgewaschener Trockenhefe, so erhält man recht konstant per Kubikzentimeter Blut 6,5 ccm CO_2 per Stunde.

[4]) Nach EULER und MYRBÄCK; vgl. auch VIRTANEN (Finnland), Ber. d. d. chem. Ges. 1925, Bd. 58, S. 2441.

[5]) H. v. EULER und Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chemie 1921, Bd. 114. — SIGMUND FRÄNKEL (mit E. SCHWARZ, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 120) hat die Darstellung einer alkohollöslichen, gärungsbeschleunigenden Substanz aus Hefe beschrieben, die darauf beruht, daß das Koferment nicht durch Bleiazetat und durch Pikrolonsäure, wohl aber durch Sublimat und Phosphorwolframsäure gefällt wird. FRÄNKEL bezog sich auf Beobachtungen von ABDERHALDEN und SCHAUMANN (Pflügers Arch. 1918, Bd. 172), denenzufolge »Vitamine« die Zuckergärung durch Hefe beschleunigen sollten und glaubte dementsprechend, die umständliche Dosierung von Vitaminen im Tierversuche durch den Gärungsversuch ersetzen zu können. — Bereits früher hatte er ein Patent angemeldet, demzufolge Extrakte aus Reiskleie und aus Hefe, gärender Hefe zugesetzt, die Hefegärung stark zu beschleunigen vermögen.

[6]) VIRTANEN, KARSTRÖM, BÄCK (Helsingfors), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1926, Bd. 151, S. 232.

so wird selbst ein Sauerstoffdruck von 20 Atmosphären unvermögend sein, eine Milchsäurezerstörung herbeizuführen. Sorgfältige Analysen und Kohlenstoffbilanzversuche ergaben nun, daß es sich sicherlich nicht etwa um eine totale Verbrennung der verschwundenen Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser handle. Auch von all den bekannten Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels[1]), nach denen wir eifrig gefahndet hatten, fanden sich keine greifbaren Mengen. Schließlich fanden wir des Rätsels Lösung dort, wo wir sie am allerwenigsten gesucht hatten: In einem Neuaufbau organischer Hefenleibessubstanz. Wir hatten einen solchen kaum ernstlich in Betracht gezogen, da unsere ganzen Versuche sich ohne Vorhandensein einer Stickstoffquelle und ohne Vermehrung des Gesamtstickstoffs abgespielt hatten. Auch handelt es sich offenbar nicht um eine einfache Fett- oder Glykogenneubildung, sondern um einen echten Assimilationsvorgang möglicherweise unter partieller Neubildung von schwer hydrolysierbarem Kohlehydrat[2]). Doch wäre ich heute vielleicht eher geneigt, an einen Neuaufbau von Eiweiß mit Hilfe eines in der Hefe vorhandenen Vorrates an Nichtprotein-N zu denken.

Wir haben schon früher gehört (Vorl. 18, S. 228 und Vorl. 20, S. 263), daß (wie FLETSCHER und HOPKINS gezeigt haben) die Milchsäure aus einem lebenden ermüdeten Muskel in einer Sauerstoff-Atmosphäre schnell verschwindet, um in einer Wasserstoffatmosphäre ebenso schnell wieder zum Vorscheine zu kommen. Die Frage, was mit der so aus dem Muskel verschwindenden Milchsäure geschieht, ist (von HILL, MEYERHOF und PARNAS-WAGNER) dahin beantwortet worden, daß nur ein kleiner Teil der Milchsäure verbrannt, der größere Teil aber wieder zu Kohlehydrat regeneriert wird[3]). Auch hier treten wieder höchst bemerkenswerte Analogien zwischen dem Chemismus der Hefe und den Geweben hochorganisierter Lebewesen zutage[4]).

---

[1]) Wird Milchsäure als Kalksalz ohne Sauerstoffschüttelung einer Hefegärflüssigkeit zugesetzt so wird nach MAZÉ und RUOT (C. R. Soc. de Biol. 1916, Vol. 79. p. 336) die Milchsäure teils verbrannt, teils zum Aufbau neuer Zellen verwendet, zu einem kleinen Teil in Bernsteinsäure und Essigsäure, fast zur Hälfte aber in Brenztraubensäure umgewandelt. Auch Oidiumarten scheinen sich ähnlich zu verhalten.

[2]) O. FÜRTH und F. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 128, S. 144; Bd. 132, S. 165. — O. FÜRTH, Österr. Chemikerzeitung 1924, Nr. 1 und 2.

[3]) Versuche die im Londoner Lister-Institute von DOROTHY HOFFERT und von IDA SMEDLEY MC LEAN (Biochem. Journ. 1923, Vol. 17, p. 720; 1926, Vol. 20, p. 343 und 358) ausgeführt worden sind, haben die Tatsache der Milchsäurezerstörung durch gelüftete Hefe bestätigt, ebenso wie dies seitens MYRBÄCK und EVERITT (Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 139) und KAYSER geschehen ist. Angesichts des Umstandes, daß die Londoner Damen bei ihren (von den unsrigen abweichenden) Versuchsbedingungen reichliche Fettbildung und kein Kohlenstoffmanko auf der Ausgabenseite gefunden haben, liegt für mich kein Grund vor, an der Realität unseres C-Mankos, das wir unter unseren Versuchsbedingungen erhalten hatten, zu zweifeln und dies um so weniger, als ja inzwischen die Tatsache einer Rückverwandlung von Milchsäure in Kohlehydrat in O_2 — gelüfteter Hefe von O. MEYERHOF (s. u.) vollkommen bestätigt worden ist.

[4]) Nach PALLADIN und Mitarb. (Bull. Acad. St. Petersburg 1916, p. 187 und 1925, p. 701) vermag Zymase milchsaures und brenztraubensaures Kali unter Bildung von Kohlensäure, Alkohol und Azetaldehyd zu zerlegen. Erfolgt der Zerfall bei Gegenwart von Methylenblau als Wasserstoffakzeptor, so tritt erst Brenztraubensäure auf, welche dann zu Kohlensäure und Aldehyd weiter zerfällt. — Nach VIRTANEN (Zeitschr. f physiol. Chemie 1927, Bd. 166, S. 21) wird auch die Milchsäuregärung des Zuckers durch eine Phosphorylierung eingeleitet und erscheint auch hier ein Koferment unentbehrlich.

Es ergab sich uns nunmehr die Frage, ob denn wohl auch andere leicht assimilierbare Substanzen unter ähnlichen Versuchsbedingungen anolog von der sauerstoffgelüfteten Hefe verwertet werden.

Assimilaton verschiedener anderer Stoffwechselprodukte.

Es ging nun aus Versuchen von F. LIEBEN hervor, daß die Brenztraubensäure $CH_3.CO.COOH$ sich der Milchsäure ähnlich verhält; sie wird zum Teil unter reichlicher CO_2-Entwicklung zerstört, zum Teil aber von der Hefe zum Aufbau ihrer Körpersubstanz verbraucht. Zu unserer Überraschung aber wurde der mit Leichtigkeit durch CO_2-Abspaltung aus der Brenztraubensäure entstehende Azetaldehyd, wenn fertig zugesetzt, von der Hefe verschmäht[1]), vielleicht, weil sie geschädigt worden ist (s. u. MEYERHOF!). (Was für den fertigen Azetaldehyd gilt, braucht natürlich nicht ohne weiteres für den Azetaldehyd in statu nascendi zu gelten). Weitere Untersuchungen, die HARRY LUNDIN[2]) in meinem Laboratorium ausgeführt hat, ergaben dagegen, daß der Alkohol sozusagen mit offnen Armen aufgenommen wird. Pflanzensäuren, wie Apfelsäure, Weinsäure und Zitronensäure werden verschmäht. Während Azetessigsäure, wenn auch nur zögernd, assimiliert wird, scheint β-Oxybuttersäure verschmäht zu werden (nach J. MARIAN[3]) — Glyzerin wird leicht verwertet[4]). Die Assimilation von Aminosäuren erfolgt nur zögernd[5]); diejenige von Dextrose und Lävulose sehr leicht, während Galaktose nur schwer angegriffen wird[6]).

Meyerhofs Untersuchungen über den Einfluß des Sauerstoffes auf die alkoholische Gärung der Hefe.

Weitere sehr bemerkenswerte Resultate über den Einfluß des Sauerstoffes auf die alkoholische Gärung der Hefe rühren von O. MEYERHOF[7]) her, wobei er unter Anwendung seiner in der Muskelphysiologie so erfolgreichen Methodik gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch, die Gärungskohlensäure, sowie auch den Alkohol sowohl in einer O_2- als auch in einer N_2-Atmosphäre gemessen hat. Wie wir schon oft gehört haben und ich Ihnen immer wieder vor Augen führe, wissen wir, daß die aus dem Zucker entstehende Milchsäure ($C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3$) im Muskel, wenn sie aus ihm verschwindet, zum größten Teile nicht verbrannt, sondern zu Kohlehydrat regeneriert wird. Nur ein Bruchteil davon, soviel als eben notwendig ist, um die zur »Aufladung des Akkumulators« notwendige Energiemenge zu liefern, wird wirklich zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Ganz anologe Verhältnisse gelten nun auch für Zuckergärung: »Die Oxydation von einem Molekül Zucker«, sagt MEYERHOF, »schützt 4—6 Zuckermoleküle vor der Vergärung. Dies entspricht zahlengemäß genau dem bei der Milchsäurespaltung des Zuckers gefundenen Oxydationsquotienten der Milchsäure, da auch hier die Oxydation eines Zuckermoleküls die Spaltung von 3—6 Zuckermolekülen verhindert oder rückgängig macht«[8]).

---

1) F. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 240.

2) H. LUNDIN, ebenda 1923, Bd. 141, S. 310, 342; Bd. 142, S. 454, 463. — Bei LUNDINS Versuchen betrug die Alkoholausbeute meist ungefähr 75% der zugesetzten Menge (ohne Schüttelung aber mit Luftzutritt), während 25% des Alkohols assimiliert und zu Kohlehydrat verarbeitet wurden. Wurde aber mit Sauerstoff geschüttelt, so konnte unter Umständen der Alkohol ganz verschwinden, indem er zur Gänze assimiliert wurde. Bei der gleichzeitigen Atmung der Hefe wurden die gebildeten leicht hydrolysierbaren Kohlehydrate teilweise zu $CO_2 + H_2O$ verbrannt, wodurch die CO_2-Produktion weit über die Grenzen der theoretischen Gärungsformel anstieg.

3) J. MARIAN, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S. 281.

4) J. MARIAN, ebenda S. 290.

5) F. LIEBEN, Ebenda 1922, Bd. 132, S. 180.

6) LUNDIN l. c. — F. LIEBEN und D. LASZLÓ (Einfluß von Ionen auf die Zuckerassimilation durch sauerstoffgeschüttelte Hefe), ebenda 1925, Bd. 162, S. 276.

7) O. MEYERHOF, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 162, S. 43.

8) Ganz ähnliche Verhältnisse treten auch bei der bakteriellen Milchsäuregärung zutage (O. MEYERHOF, Ber. d. d. chem. Ges. 1925, Bd. 58, S. 997). — Derselbe mit FINKLE, Chemie der Zellen und Gewebe 1925, Bd. 12, S. 157.

Bei der Preßhefe (Bäckerhefe) ist, wenn sie einfach in Phosphatlösung suspendiert wird, die Atmung nur klein, steigt aber in Zuckerlösung auf das 8—10fache ihres Wertes. Dagegen wird bei Brauerei- und Weinhefen die Atemmenge in Zuckerlösungen höchstens verdoppelt. Ganz entgegensetzt aber verhalten sich die wilden Hefen. Bei ihnen ist die Atmung in Zuckerlösungen im Verhältnis zur Gärung so groß, daß die alkoholische Gärung in Sauerstoff fast restlos verschwindet. Dabei handelt es sich geradeso wie im Muskel zweifellos um einen durch die Atmung unterhaltenen Kreislauf der Kohlehydrate.

»Eine ganze Reihe der im Gärverlauf gebildeten Substanzen«, sagt MEYERHOF, wirkt auf die Hefeatmung ein wie Zucker, indem sie die Oxydationsgröße der Preßhefe und der wilden Hefen um das 5—8fache steigern.« Es erwiesen sich

wirksam	unwirksam
Äthylalkohol	Methylalkohol
Azetaldehyd	Formaldehyd
Essigsäure	Propionsäure
Brenztraubensäure	Glyzerin
Milchsäure	Glyzerinaldehyd
Methylglyoxal	Azeton
	Bernsteinsäure
	β-Oxybuttersäure und Aldol
	Aminosäuren
	Asparagin

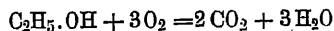
»Daß die zuckergleiche Wirkung auf einer Rückverwandlung in Kohlehydrat beruht, geht für Äthylalkohol und Azetaldehyd aus dem respiratorischen Quotienten hervor, der z. B. bei Äthylalkohol nur 0,35 ist, während er bei totaler Oxydation 0,66 sein würde[1]). Es läßt sich daraus berechnen, daß auf ein total oxydiertes Molekül etwa drei zu Zucker oxydiert werden. Für Milchsäure, Brenztraubensäure ..... folgt dies aus den Befunden von FÜRTH und Mitarbeitern.«

Stickstoffumsatz der Hefe.

Die Wandlungen der Eiweißstoffe in der Hefe sind seit PASTEUR von vielen Forschern untersucht worden[2]). In jüngster Zeit hat sich HANS V. EULER[3]) auch mit diesem Arbeitsgebiete näher befaßt. Das Verhältnis zwischen Auf- und Abbau der Hefeproteine bei der Gärung erscheint wenig konstant und die diesbezüglichen Angaben lauten widersprechend. Gärt Hefe in Lösungen, welche neben Zucker und Nährsalzen auch noch Aminosäuren enthalten, so assimiliert die Hefe Stickstoff auf Kosten der Aminosäuren der umgebenden Lösung. Die Relation Ges-N: Amino-N: Peptid-N scheint dabei keine wesentliche Verschiebung zu erfahren. Kolorimetrische Bestimmungen des Tryptophangehaltes nach FÜRTH-DISCHE[4]) (s. Vorl. 3, S. 33) ergaben, daß die Tryptophanneubildung sich in der Hefe nicht mit gleicher Geschwindigkeit vollzieht, wie die Eiweißsynthese. (Vgl. auch FELIX EHRLICHS Studien über Vergärung von Aminosäuren, Vorl. 2, S. 22 und Vorl. 5, S. 55/56 Anm.)

---

[1]) Denn es ist klar, daß wenn Alkohol nach der Gleichung

$$C_2H_5.OH + 3O_2 = 2CO_2 + 3H_2O$$

zu Kohlensäure und Wasser verbrennen würde, der Quotient $\frac{CO_2}{O_2} = \frac{2}{3} = 0{,}66$ sein müßte. Würde aber umgekehrt gar kein Alkohol verbrannt, sondern aller Sauerstoff nur darauf verwandt würde, um ihn zu Kohlehydrat zu regenerieren, so würde der Quotient $= \frac{0}{1} = 0$ werden.

[2]) AD. MEYER, RUBNER, PRINGSHEIM, N. K. und J. IWANOFF u. a.

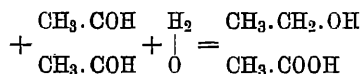
[3]) H. v. EULER mit SANDBERG und FINK, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 146, S. 290 und 1926, Bd. 157, S. 222.

[4]) Als Standard dient keine Kaseinlösung, vielmehr eine Lösung von Trockenhefe in 30% KOH. die auf reine Tryptophanlösung eingestellt worden war. — Die Modifikation der FÜRTHschen Methode nach TILLMANNS und ALT, wobei, statt der endgültigen Violettfärbung, eine gelbe Vorfarbe kolorimetriert wird, erwies sich wegen der auftretenden grünstichigen Färbungen hier als untunlich.

Essiggärung.

Wir müssen jetzt auch noch auf die anderen Gärungsformen einen flüchtigen Blick werfen. Da wäre zunächst die Essiggärung unter Beihilfe von Essigsäurebakterien.

Die Untersuchungen von NEUBERG und NORD haben mit Hilfe des Abfangeverfahrens, welche eine Festlegung von Aldehyd gestattet, dargetan, daß auch ein scheinbar so einfacher Vorgang, wie der Übergang von Äthylalkohol in Essigsäure $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2.OH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ tatsächlich physiologisch komplizierter ist und ein Durchgangsglied voraussetzt, den Azetaldehyd. Dieser wird anscheinend durch Dismutation weiter verarbeitet:

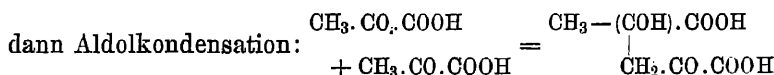
$$\begin{matrix} CH_3.COH \\ + \\ CH_3.COH \end{matrix} + \begin{matrix} H_2 \\ | \\ O \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3.CH_2.OH \\ \\ CH_3.COOH \end{matrix}$$

Bietet man Essigsäurebakterien reinen Azetaldehyd, so erzeugen sie äquimolekulare Mengen von Äthylalkohol und von Essigsäure[1]).

Buttersäuregärung.

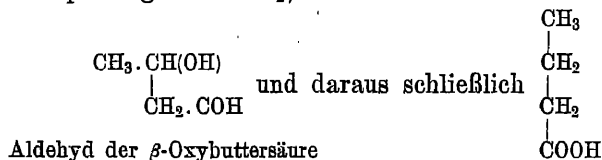
Auch der seltsame Vorgang der Buttersäuregärung verdankt NEUBERG eine geistvolle Deutung[2]). Die Buttersäuregärung des Traubenzuckers ist sehr wichtig, weil sie möglicherweise für den Übergang von Zucker in hohe Fettsäuren typisch ist. Man findet bei diesem physiologischen Vorgange neben Buttersäure auch kleine Menge der homologen Kapronsäure (C_6), Kaprylsäure (C_8) und Kaprinsäure (C_{10}) (vgl. Vorl. 19, S. 105).

Bei der Vergärung von Zucker mit einem typischen Buttersäurebildner[3]) ergab die Abfangemethode auch hier das intermediäre Auftreten von Azetaldehyd. Auch die Brenztraubensäure $CH_3.CO.COOH$ spielt hier eine Rolle. NEUBERG stellt sich den Weg etwa so vor:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3.CO.COOH$$

dann Aldolkondensation: $\begin{matrix} CH_3.CO.COOH \\ + CH_3.CO.COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3-(COH).COOH \\ | \\ CH_2.CO.COOH \end{matrix}$

dann weiter Abspaltung von $2CO_2$, wobei resultiert:

$$\begin{matrix} CH_3.CH(OH) \\ | \\ CH_2.COH \end{matrix} \text{ und daraus schließlich } \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Aldehyd der β-Oxybuttersäure

Es wird dies gewissermaßen als eine 4. Vergärungform (Wasserstoffgärung) deren Bilanz lautet $C_6H_{12}O_6 = 2CO_2 + 2H_2 + C_4H_8O_2$, bezeichnet, indem die sonst über Azetaldehyd in Äthylalkohol übergehende Brenztraubensäure ($CH_3.CO.COOH \rightarrow CH_3.COH \rightarrow CH_3.CH_2.OH$) aldolisiert und dekarboxyliert wird, um schließlich eine Umlagerung zu Buttersäure zu erfahren.

---

[1]) C. NEUBERG und F. F. NORD, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 96, S. 158. — Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13, S. 598.

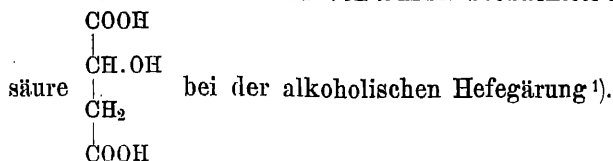
[2]) C. NEUBERG und B. ARNSTEIN, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 117, S. 269.

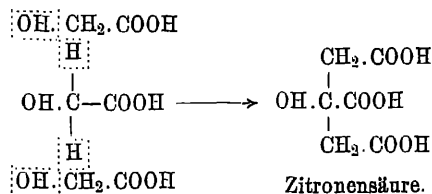
[3]) Dem Bacillus butylicus fitzianus.

Beachtenswert ist das von DAKIN beobachtete Auftreten von l-Apfelsäure

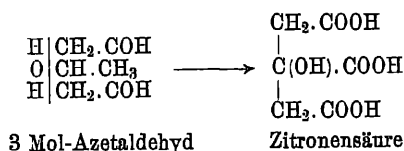
$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

bei der alkoholischen Hefegärung[1]).

Zitronensäuregärung.

Nicht ohne Interesse für die Frage des Zuckerabbaues im Organismus scheinen mir schließlich die Beobachtungen über die Zitronensäuregärung zu sein und zwar schon deswegen, weil die Zitronensäure als Bestandteil der Milch auch im Tierkörper auftritt. Bei Kultur gewisser Zitromyzesarten auf passenden Nährböden, die stickstoffarm sind und einen Kreidezusatz enthalten, um die gebildete Zitronensäure als schwer lösliches Kalksalz zu binden und so vor weiterer Zersetzung zu bewahren, kann die Gärung des Zuckers derart geleitet werden, daß im wesentlichen nur Zitronensäure und Kohlensäure, jedoch weder Alkohol noch aber Essig-, Milch- oder Bernsteinsäure auftreten. Daß die verzweigte Kette der Zitronensäure nur einer Synthese ihre Entstehung verdanken kann, ist ohne weiteres einleuchtend. Man meinte, dieselbe z. B. durch Zusammentritt dreier Moleküle Glykolsäure $\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ COOH \end{array}$ unter Austritt von Wasser erklären zu können:

$$\begin{array}{lcl} OH.\;CH_2.COOH & & \\ \quad\;\; H & & CH_2.COOH \\ \quad\;\; | & & \;| \\ OH.C{-}COOH & \longrightarrow & OH.C.COOH \\ \quad\;\; | & & \;| \\ \quad\;\; H & & CH_2.COOH \\ OH.\;CH_2.COOH & & \text{Zitronensäure.} \end{array}$$

Daß sich aber der Vorgang der Zitronensäuresynthese auch wirklich in dieser Weise abspielt, ist ebensowenig bewiesen, als man anzugeben in der Lage ist, wie das hypothetische Zwischenprodukt, die Glykolsäure, aus dem Zucker entsteht.

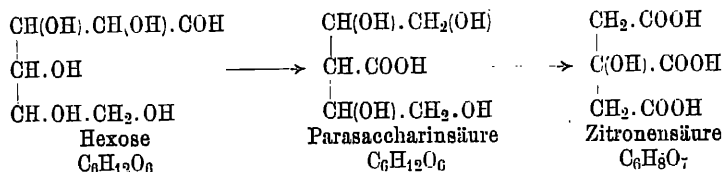
Nach BUTKEWITSCH[2]) in Moskau, der die Zitronensäuregärung in den letzten Jahren eingehender untersucht hat, kommen die Hexosen als bestes Ausgangsmaterial zur Bildung von Zitronensäure in den Kulturen von Aspergillus niger und Citromyces glaber in Betracht. Bedeutend schwächer geht die Bildung auf Glyzerin, Arabinose oder Mannit vor sich, garnicht auf Glukonsäure und Zuckersäure. Das von EULER für die Synthese aufgestellte Schema aus Azetaldehyd

$$\begin{array}{lcl} & & CH_2.COOH \\ H\,|\,CH_2.COH & & | \\ O\,|\,CH.CH_3 & \longrightarrow & C(OH).COOH \\ H\,|\,CH_2.COH & & | \\ & & CH_2.COOH \\ \text{3 Mol-Azetaldehyd} & & \text{Zitronensäure} \end{array}$$

scheint dem Autor nicht plausibel; er meint, die Zitronensäure stehe in keinem genetischen Zusammenhange mit der alkoholischen Gärung und irgendwelchen Produkten, die dieser eigentümlich sind.

Eher scheint ihm ein Zusammenhang mit der Parasaccharinsäure nicht unglaubwürdig:

---

[1]) H. D. DAKIN, Journ. of biol. Chem. Vol. 61, p. 139.

[2]) W. BUTKEWITSCH, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 136 und 142. S. 210 siehe dort die **Literatur**!

Die Parasaccharinsäure läßt sich aus Hexosen durch intramolekulare Verschiebungen ohne Oxydation bilden. KILIANI hat die Bildung von Parasaccharinsäure durch Einwirkungen von Kalk auf Milchzucker festgestellt und so dargetan, daß sich eine derartige molekulare Verschiebung tatsächlich vollziehen kann.

Zuckerdissimilation durch koliartige Mikroorganismen.

Das Studium der Zuckerdissimilation durch Mikroorganismen bietet, trotz der gewaltigen Summe bereits geleisteter Arbeit, auf diesem Gebiete noch immer ein sehr dankbares Forschungsfeld. Im allgemeinen sind hier ähnliche Grundlinien zu erkennen, wie beim Zuckerzerfall im Tierkörper. So hat man, um nur ein Beispiel herauszugreifen, bei der Zuckerdissimilation durch koliartige Mikroorganismen[1]) folgende Umsetzungen festgestellt:

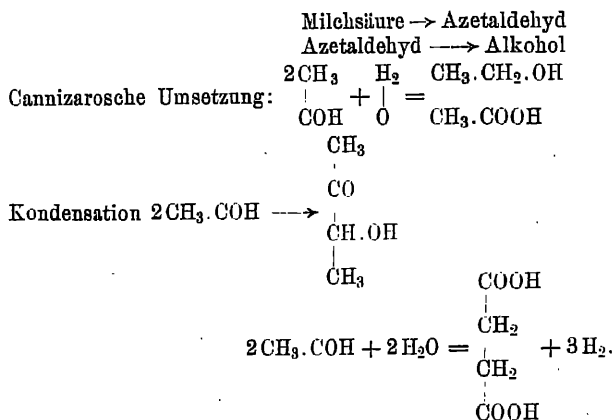
Milchsäure → Azetaldehyd

Azetaldehyd → Alkohol

Cannizarosche Umsetzung: $$2\,\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} H_2 \\ | \\ O \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3.CH_2.OH \\ \\ CH_3.COOH \end{matrix}$$

Kondensation $2\,CH_3.COH \longrightarrow$ $$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$$

$$2\,CH_3.COH + 2\,H_2O = \begin{matrix} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + 3\,H_2.$$

---

[1]) W. C. DE GRAAF, Nederl. tydschr. v. Hyg. 1926, Vol. 1, p. 43. Ber. wiss. Biol. Bd. 2, S. 578.

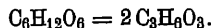
LXII. Vorlesung.

Milchsäure.

Die letzte Vorlesung jenes Abschnittes, welcher den Kohlehydratstoffwechsel behandelt, soll der Milchsäure als dem wichtigsten intermediären Produkte des Zuckerabbaues gewidmet sein. Wir haben uns mit der Milchsäure im Verlaufe dieser Vorlesungen ja schon oft und eingehend befaßt. Zuerst im Zusammenhange mit der Chemie des Muskel (Vorl. 18) und der Tumoren (Vorl. 40) und dann weiter, als von den Beziehungen zwischen Kohlehydrat- und Phosphorstoffwechsel (Vorl. 46), der Zuckerzerstörung im Organismus (Vorl. 60), sowie von der Zuckervergärung durch Mikroorganismen die Rede war. Doch bleibt darüber noch vielerlei zu sagen. Das Problem der Milchsäure ist eine jener Fragen, die für mich immer einen besonderen Reiz besessen haben, nicht sowohl wegen der Erkenntnisfülle, die gegenwärtig daraus ihren Ursprung nimmt, (— denn diese kann vorderhand nur recht bescheidenen Ansprüchen genügen —), als vielmehr aus der Empfindung heraus, daß wir hier vor dem »Einstiege« eines steilen und mühseligen Kletterweges stehen, der diejenigen, welche seine Schwierigkeiten dereinst zu überwinden imstande sein werden, zu einem weitausgedehnten und noch unbekannten Hochplateau geleiten dürfte.

Eigenschaften der Milchsäure.

Von den beiden optischen Antipoden der Milchsäure ist nur die rechtsdrehende d-Form, die Fleischmilchsäure wichtig. Ob die bei zahlreichen Spaltpilzgärungen auftretende Gärungsmilchsäure (d-l-Milchsäure) überhaupt als Organbestandteil vorkommt, ist sehr zweifelhaft. Sie entsteht durch Spaltung eines Zuckermoleküls in zwei Hälften:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3.$$

Die Fleischmilchsäure ist ein farbloser Sirup, der mit Wasser und Alkohol mischbar ist. Charakteristisch ist die Schwerlöslichkeit des Zinksalzes: Wird eine nicht allzu verdünnte Milchsäurelösung mit einem Überschuß von Zinkkarbonat gekocht und heiß filtriert, so kristallisiert nach einiger Zeit das Laktat aus[1]).

Zum Nachweise der Milchsäure dient vor allem die Uffelmannsche Reaktion. Eine mit Eisenchlorid amethystblau gefärbte Phenollösung nimmt mit Milchsäure eine gelbgrüne Färbung an. Die Reaktion ist durchaus nicht eindeutig — ebensowenig wie die Jodoformprobe. Die Milchsäure teilt mit sehr vielen organischen Stoffen die Eigenschaft, mit Jodjodkalium und Alkali sich unter Jodoformbildung umzusetzen. Eine Reihe von Farbenreaktionen, welche die Milchsäure bei Spaltung mit konzentrierten Säuren (Aldehydbildung!) gibt, werden wir später kennen lernen, wenn von

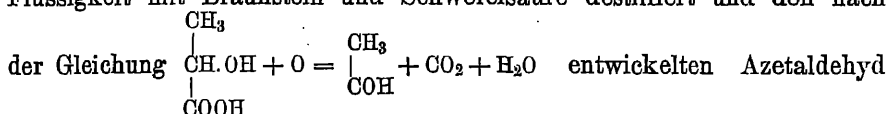
[1]) Die Zinksalze der beiden optisch-aktiven Milchsäuren enthalten zwei Moleküle Kristallwasser [$Zn(C_3H_5O_3)_2 + 2\,H_2O$]. Das Zinksalz der Gärungsmilchsäure dagegen besitzt deren drei.

der Mikrobestimmung der Milchsäure die Rede sein wird. Beachtenswert ist die Reaktion von HOPKINS und FLETCHER: Man erwärmt mit konzentrierter Schwefelsäure unter Kupfersulfatzusatz: alkoholische Thiophenlösung gibt dann eine kirschrote Färbung.

Quantitative Bestimmung der Milchsäure nach Fürth-Charnass.

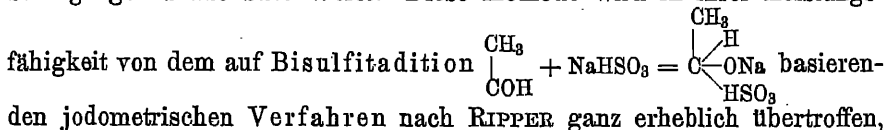
Wenn das Milchsäureproblem durch lange Zeit hindurch nicht schneller von der Stelle rücken wollte, so lag dies in erster Linie an dem Umstande, daß es erst vor nicht langer Zeit gelungen ist, die Schwierigkeiten eines exakten Milchsäurebestimmungsverfahrens[1]) zu überwinden. Die älteren Autoren führten ihre Milchsäurebestimmungen in der Regel derart aus, daß sie ihre Extrakte einfach einigemal im Scheidetrichter mit Äther ausschüttelten, sodann aus dem Ätherextrakte das schwerlösliche Zink- bzw. Lithiumsalz der Milchsäure darstellten und zur Wägung brachten. Da nun aber die Milchsäure keineswegs leicht aus Wasser in Äther übergeht, eine quantitative Extraktion vielmehr nur bei langdauernder Behandlung in einem so vervollkommten Apparate, wie es etwa der rotierende LINDTsche Extraktionsapparat ist, möglich erscheint, die vorerwähnten Salze aber in ihren Mutterlaugen überdies nicht etwa ganz unlöslich sind und Verunreinigungen nur durch wiederholtes Umkristallisieren wirklich entfernt werden können, ist es einleuchtend, daß die älteren Milchsäurebestimmungen mit ganz ungeheuren Fehlern behaftet waren und daß die Resultate vielfach unbrauchbar erscheinen.

Nun hat BOAS seinerzeit empfohlen, den Nachweis von Milchsäure (z. B. im Magensafte) derart vorzunehmen, daß man die zu prüfende Flüssigkeit mit Braunstein und Schwefelsäure destilliert und den nach der Gleichung

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{matrix} + O = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} + CO_2 + H_2O$$

entwickelten Azetaldehyd durch Umsetzung mit alkalischer Jodlösung zu Jodoform nachweist. Nachdem nun E. JERUSALEM in meinem Laboratorium gezeigt hatte, daß sich die Oxydation der Milchsäure in heißer schwefelsaurer Lösung durch Eintropfen von Permanganatlösung den Zwecken einer quantitativen Bestimmung dienstbar machen läßt[2]), habe ich gemeinsam mit D. CHARNASS[3]) ein brauchbares, auf diesem Prinzipe basierendes Verfahren zur quantitativen Milchsäurebestimmung ausgearbeitet. Wir vermochten zu zeigen, daß die oxydative Aldehydabspaltung aus Milchsäure unter Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen immerhin derart gleichmäßig verläuft, daß ein quantitatives Verfahren sehr wohl auf dieser Grundlage aufgebaut werden kann. Die titrimetrische Aldehydbestimmung nach der Jodoformmethode liefert nur unter Einhaltung ganz bestimmter Versuchsbedingungen brauchbare Werte. Diese Methode wird in ihrer Leistungsfähigkeit von dem auf Bisulfitadition

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} + NaHSO_3 = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ C \end{matrix}\begin{matrix} H \\ ONa \\ HSO_3 \end{matrix}$$

basierenden jodometrischen Verfahren nach RIPPER ganz erheblich übertroffen,

---

[1]) Ausführlich: O. FÜRTH in ABDERHALDENS Arbeitsmeth. 1925, Abt. 1, Teil 6, S. 745ff.

[2]) E. JERUSALEM (unter Leitung von O. v. FÜRTH), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 361, 379. — O. v. FÜRTH, Berichtigung, betreffend die Mitteilung von E. JERUSALEM, ibid. 1910, Bd. 24, S. 266.

[3]) O. v. FÜRTH und D. CHARNASS, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 199.

insofern dieses nahezu theoretische Werte liefert[1]). Die Aldehydausbeute aus Milchsäure betrug in unseren Versuchen im Mittel 89 % des theoretischen Wertes und wir haben durch Einführung einer Korrektur dem sehr konstanten Fehler Rechnung getragen. In EMBDENS[2]) Laboratorium sind einige Verbesserungen[3]) unseres Verfahrens ausgearbeitet worden, derart, daß dasselbe nunmehr auch weitgehenden Anforderungen genügen dürfte. Insbesondere kann die Aldehydausbeute bei unserem Verfahren verbessert werden, wenn man sehr stark verdünnte Permanganatlösung (n/100 statt n/10 Lösung) zur Oxydation verwendet[4]).

Wie wichtig es war, die Wägung des Zinklaktates durch eine andere und bessere Methode zu ersetzen, geht aus den Beobachtungen des EMBDENschen Laboratoriums hervor, wo die Extraktion der Milchsäure aus ammonsulfatgesättigter Lösung durch etwa 24stündige Extraktion mittels des LINDTschen rotierenden Apparates, (der einen Wirbel feinster Ätherbläschen durch die Flüssigkeit treibt), bewerkstelligt und die Milchsäure aus dem Ätherextrakte als Zinklaktat zur Wägung gebracht wurde. Die Kontrolle der durch Wägung des Zinklaktates ermittelten Milchsäurewerte aus Organextrakten durch mein Verfahren ergab nun, daß die Zinksalze unter Umständen noch so viel Verunreinigungen enthalten, daß aus der einfachen Wägung keine bindenden Schlüsse auf die vorhandene Milchsäuremenge gezogen werden können[5]).

Eine lange Zeit vollständig übersehene Fehlerquelle bei der Milchsäurebestimmung in Organen bildet die Bindung der freien Milchsäure an die Gewebseiweißkörper. J. MONDSCHEIN[6]) hat in meinem Laboratorium festgestellt, daß z. B. die bisher vorliegenden Angaben über den Milchsäuregehalt der Muskeln zu klein erscheinen, da etwa ein Drittel der vorhandenen Milchsäure, die, wenn man das Gewebe auskocht, durch Eiweißbindung im Koagulum verbleibt, der Bestimmung entgangen ist. Es hat sich herausgestellt, daß die im Kochextrakte des Muskels vorhandene Milchsäure durch Titration (unter Anwendung des Phenolphthaleins als Indikator) mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden kann, da die gesamte nachweisbare Milchsäuremenge darin in freier Form enthalten ist, andere sauere Produkte aber praktisch nicht in Betracht kommen. Der im Eiweißkoagulum enthaltene Milchsäureanteil kann derart der Bestimmung zugänglich gemacht werden, daß man dasselbe durch Erwärmen mit Lauge verflüssigt, die albuminathaltige Lösung durch Zusatz gesättigter Kochsalzlösung enteiweißt und schließlich im eiweißfreien Filtrate die Milchsäure nach dem von mir und CHARNASS angegebenen Verfahren ermittelt[7]).

Bestimmung der Milchsäure und β-Oxybuttersäure nebeneinander.

Ein besonderer Vorgang ist ferner erforderlich, wenn es sich darum handelt, die Milchsäure in Flüssigkeiten zu bestimmen, welche gleichzeitig auch β-Oxybuttersäure enthalten. Man kann dann in getrennten Portionen beide Säuren durch Oxy-

[1]) Vgl. auch: W. SOBOLOWA und J. ZALESKI (Petersburg), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 69, S. 441.

[2]) G. EMBDEN, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1912, Bd. 5, S. 1255—1259.

[3]) OPPENHEIMER (Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 89, S. 42) erzielte bei Zusatz von Milchsäure zu Muskel- oder Hefepreßsaft Ausbeuten von 91—100 %. — FREJKA und VŠETEČKA (Brünn, Ronas Ber. Bd. 38, S. 555) erhielten Ausbeuten von 95—100 %. — TSUKASAKI (Tohoku Journ. 1925, Vol. 5, p. 429) erhielt bei Mikroausführung der Methode mit nur 1—3 Milligramm Ausbeuten von 95—101 %.

[4]) Nach TH. E. FRIEDEMANN, MARGHERITA COTOMO und P. A. SCHAFFER (Journ. of biol. Chemie 1927, Vol. 73, p. 335) wird die Aldehydausbeute bei der Permanganatoxydation der Milchsäure durch Zusatz von Mangansulfat erhöht.

[5]) S. OPPENHEIMER (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 30.

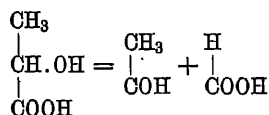
[6]) J. MONDSCHEIN (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 42, S. 105.

[7]) Bei der Eiweißfällung nach SCHENK mit Sublimat in salzsaurer Lösung scheint eine Lostrennung der an das Eiweiß verankerten Milchsäure zu erfolgen, weshalb dieses Enteiweißungsverfahren besonders empfehlenswert ist.

dation mit Permanganat, bzw. mit Bichromat in schwefelsaurer Lösung, als Aldehyd, bzw. Azeton (s. o.) bestimmen. Da aber in beiden Fällen ein Gemenge von Aldehyd und Azeton destilliert, ist eine Trennung dieser Substanzen erforderlich. Bei der Milchsäurebestimmung wird eine Korrektur in der Weise eingeführt, daß in einem aliquoten Teile des Destillates der leicht angreifbare Aldehyd durch Kochen mit Wasserstoffsuperoxyd und Lauge zerstört, worauf das Azeton neuerlich überdestilliert und nach RIPPER titriert wird. Bei der Oxybuttersäurebestimmung wird das (Azeton und Aldehyd enthaltende) Destillat durch Kochen mit Wasserstoffsuperoxyd und Lauge vom Aldehyd befreit, das Azeton neuerlich destilliert und nach MESSINGER titrimetrisch bestimmt[1]).

Milchsäurebestimmung nach Ryffel.

Auf einem etwas abweichenden Prinzipe beruht ein von RYFFEL angegebenes Milchsäurebestimmungsverfahren. Dabei wird die im Harne enthaltene Milchsäure durch Destillation mit 50prozentiger Schwefelsäure direkt in Azetaldehyd und Ameisensäure gespalten:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{l} H \\ | \\ COOH \end{array}$$

Andere Methoden der Milchsäurebestimmung.

und der Azetaldehyd auf Grund der schönen Rotfärbung, welche derselbe mit durch schwefelige Säure gebleichter Rosanilinlösung gibt, kolorimetrisch geschätzt[2]).

Unter Einhaltung gewisser Bedingungen erfolgt der Zerfall der Milchsäure unter der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure nach der Gleichung $C_3H_6O_3 = CH_3COH + CO + H_2O$. Auf der volumetrischen Messung des dabei entwickelten Kohlenoxydgases beruht das Verfahren von MEISSNER-SCHNEYER[3]). Auf der optischen Aktivität des Lithiumsalzes beruht die polarimetrische Bestimmung nach YOSHIKAWA.

Extraktion und Abtrennung der Milchsäure.

Die größte Schwierigkeit bei der Bestimmung der Milchsäure hat die Extraktion derselben aus Organen und Körperflüssigkeit geboten. Das Verteilungsverhältnis der Milchsäure zwischen Wasser und Äther ist ein so ungünstiges, daß man sie nicht etwa einfach im Scheidetrichter mit Äther ausschütteln, sondern nur mühsam (etwa mit einem rotierenden Extraktionsapparate s. o.) vollständig mit Äther zu extrahieren vermag. Demgegenüber hat das Amylalkoholextraktionsverfahren nach OHLSSON[4]) einen wesentlichen Fortschritt bedeutet. Jetzt ist man darauf gekommen, daß die Extraktion der Milchsäure erspart werden kann, vorausgesetzt, daß man für eine völlige Beseitigung vorhandener Kohlehydrate Sorge trägt. Dies geschieht nun in ebenso bequemer wie vollständiger Weise durch die Fällung mit einer Kombination von Kupfersulfat und Kalkmilch nach CLAUSEN[5]) und HIRSCH-KAUFMANN[6]). Man

---

[1]) J. MONDSCHEIN (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 91, Bd. 91.

[2]) J. H. RYFFEL, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 39. Proc. Physiol. Soc. 1909, V.

[3]) R. MEISSNER, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 68, S. 175. — J. SCHNEYER, Ebenda Bd. 70, S. 294.

[4]) Vgl. FÜRTH l. c. S. 755—758. — DIETZEL und ROSENBAUM, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 275 (Verteilung der Milchsäure zwischen Wasser und Äther und Wasser und Amylalkohol).

[5]) CLAUSEN, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 52, p. 263.

[6]) HIRSCH-KAUFMANN (Labor. von Embden), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 140, S. 25; Bd. 144, S. 25. — EMBDEN, Ebenda 1925, Bd. 143, S. 297. — ANREP and CANNON, Journ. of Physiol. 1923, Vol. 58, p. 244. — O. MEYERHOF, Pflügers Arch. 1922, Bd. 195, S. 22. — C. N. H. LONG, Proc. Roy. Soc. B., Vol. 96, p. 438.

kann dann in dem so erhaltenen Filtrate ohne weiters die Destillation nach FÜRTH-CHARNASS vornehmen, was eine gewaltige Ersparnis an Zeit und Mühe bedeutet. Die Enteiweißung wird am besten (nach SCHENK) mit Sublimat in salzsaurer Lösung oder mit Metaphosphorsäure oder mit Phosphorwolframsäure vorgenommen.

Mikrobestimmung der Milchsäure.

Auch der Mikrobestimmung der Milchsäure im Blute und in kleinen Organmengen sind diese großen technischen Fortschritte sehr zustatten gekommen. Nach vollzogener Enteiweißung und Beseitigung der störenden Kohlehydrate nach CLAUSEN wird die Mikrobestimmung der Milchsäure entweder nach dem Prinzipe von FÜRTH, oder nach dem Prinzipe von MEISSNER-SCHNEYER (s. o.) vorgenommen. Der überdestillierende, durch Zerfall der Milchsäure entstehende Aldehyd wird entweder jodometrisch[1]) bestimmt, oder kolorimetrisch mit Hilfe der Farbenreaktion des letzteren mit Guajakol[2]) oder mit Veratrol[3]) oder mit Hilfe anderer Farbenreaktionen[4]).

Jüngster Zeit haben DISCHE und LASZLÓ[5]) in meinem Laboratorium eine neue, wie es scheint, sehr leistungsfähige Mikrobestimmungsmethode ausgearbeitet, welche nur einen halben Kubikzentimeter Blutes erfordert: Die Enteiweißung wird mit Natriummetaphosphat und einer äquivalenten Menge Schwefelsäure, die Beseitigung der Kohlehydrate mit Kupfersulfat und Kalkmilch vorgenommen. Das Filtrat wird unter gewissen Bedingungen mit Kupfersulfat, konzentrierter Schwefelsäure und Hydrochinon erwärmt, wobei eine sehr dauerhafte, orangebraune Farbe in guter Proportionalität auftritt. Es handelt sich um eine allgemeine Aldehydreaktion. Doch enthält das Blut, soweit bekannt, keine anderen aldehydliefernden Substanzen außer der Milchsäure; (die winzigen präformierten Aldehydmengen kommen nicht in Betracht). Als Standard dient eine 0,002%ige Milchsäurelösung.

Postmortale Milchsäurebildung außerhalb der Muskeln.

Wollen Sie sich klar machen, daß als Quelle der Milchsäure Kohlehydrate, Eiweißkörper, sowie eine Substanz in Betracht kommen kann, welche wir, dem Vorschlage EMBDENS entsprechend, als Laktazidogen bezeichnen wollen! Für den chemischen Zusammenhang mit Kohlehydraten kommt der mit größter Leichtigkeit sich vollziehende Zerfall eines Moleküls Zucker in zwei Moleküle Milchsäure $C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3$, für den Zusammenhang mit Eiweißkörpern in erster Linie eine Desamidierung des Alanins $CH_3.CH(NH_2).COOH + H_2O = NH_3 + CH_3.CH(OH).COOH$ in Betracht. (Daß ein Übergang des Alanins in Milchsäure sich im Organismus tatsächlich zu vollziehen vermag, ist durch Versuche von NEUBERG und LANGSTEIN an glykogenarmen Tieren wahrscheinlich gemacht worden.)

Fassen wir zunächst die postmortale Säuerung der Organe ins Auge! Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß dieselbe auf Milchsäurebildung beruht und daß die so viel studierte, postmortale Säurebildung im Muskel (Vorl. 18) nur einen speziellen Fall eines für alle Gewebe gültigen Vorganges bedeutet. Man faßt heute die Säuerung als Fortsetzung eines vitalen Prozesses auf. Eine große Anzahl von Untersuchungen über die Säurebildung bei der aseptischen und antisep-

---

1) S. W. CLAUSEN l. c. — J. J. R. MACLEOD, Journ. of labor. and clin. Med. 1922, Vol. 7, p. 635. — TSUKASAKI l. c. — BREHME und BRAHDY, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 348 (Ausbeute 92—95%).

2) E. SLUYTER, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1502. Arch. néerland de Physiol. 1925, Vol. 9, p. 461.

3) B. MENDEL und INGEBORG GOLDSCHEIDER, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1502, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164, S. 163.

4) Ausführliches über Farbenreaktionen der Milchsäure, sowie ihre azidimetrischen Eigenschaften: F. KUTTER, Die Prüfung der Milchsäure, Dissert. Zürich 1926, Basel 1926, Buchdruckerei Birkhäuser.

5) Z. DISCHE und D. LASZLÓ, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 187, S. 344.

tischen Autolyse lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß es sich um einen enzymatischen Vorgang handelt; die dabei auftretende Säure darf als d-Milchsäure angesprochen werden. (Die Beobachtungen über das Auftreten inaktiver Gärungsmilchsäure bei der Autolyse dürften, wie ich glaube, in der Mitwirkung von Mikroorganismen eine ausreichende Erklärung finden.)[1] Da die Menge der in einem Organbrei angehäuften Milchsäure nach einiger Zeit ein Maximum erreicht, um dann wieder abzunehmen und diese Abnahme (wie sich u. a. SSOBOLEW[2]) im Wiener physiologischen Institute überzeugt hat) auch unter Versuchsbedingungen erfolgt, welche eine Bakterienwirkung mit Sicherheit auszuschließen gestatten, liegt es nahe, die Existenz milchsäurezerstörender neben milchsäurebildender Enzyme anzunehmen. Bei unzureichendem Gehalte eines Organsaftes an Alkali kommt anscheinend bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration die Milchsäurebildung durch Selbststeuerung zum Stillstande[3]). Nachdem schon ältere Untersuchungen[4]) eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Glykogengehalt der Organe (insbesondere der Muskeln) und der postmortalen Säuerung unwahrscheinlich gemacht hatten, vermochte mein früh verstorbener Schüler R. TÜRKEL[5]) zu zeigen, daß auch eine praktisch glykogen- und zuckerfreie Leber befähigt ist, bei der Autolyse Milchsäure zu bilden und zwar nicht in auffallend geringerem Maße, als eine solche von normalem Kohlehydratgehalte. Da auch Zusatz von Alanin und Inosit keinen eindeutigen Ausschlag gab, resultierte im Zusammenhange mit den wichtigen Erfahrungen der Muskelchemie zunächst die Annahme, daß die Kohlehydrate nicht direkt, vielmehr auf dem Umwege über irgend ein »Laktazidogen« in Milchsäure übergehen[6]). — Die normale Hundeleber bildet bei Durchspülung mit glykogenhaltigem Blute Milchsäure; (der pankreasdiabetischen Leber scheint aber dieses Vermögen abzugehen)[7]).

Auf Grund von Studien über die Milchsäure- und Phosphorsäurebildung in Speicheldrüsen lehnt SCHMITZ[8]) die Vorstellung ab, als ob die erstere einem fermentativen Zerfalle von Hexosediphosphorsäure entstamme; (— eher könne man noch an einen Nukleinsäurezerfall denken —). — Ein japanischer Autor[9]) wiederum, der die Milchsäurebildung im bebrüteten Hühnerei studiert hat, sah keine Zunahme des Milchsäuregehaltes von Eierklar bei

---

[1]) MOCHIZUKI und ARIMA, KIKKOJI, INOUYE und KONDO; vgl. die **Literatur:** C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 3. Aufl., 1909, S. 475. — E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 63, S. 237. — R. S. FREW (Labor. Salkowski), ibid. 1909, Bd. 60, S. 15. — T. SAITO und J. YOSHIKAWA, ibid. 1909, Bd. 62, S. 107. — T. SAIKI, Journ. of biol. Chem. 1910, Bd. 7, S. 17. — G. v. STEIN, Inaugdiss. Berlin 1911. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 186. — H. YOUSSOUF (Labor. Salkowski), Virchows Arch. 1912, Bd. 207, S. 374.

[2]) N. SSOBOLEW (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 47, S. 367.

[3]) K. KONDO (Labor. G. Embden, Frankfurt a. M.), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 63.

[4]) Vgl. die **Literatur:** O. v. FÜRTH, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 I, S. 594—600.

[5]) R. TÜRKEL (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20, S. 431.

[6]) Nach U. SAMMARTINO und LO MONACO (Boll. Soc. Ital. Biol. 1927, p. 144), bildet die Kaninchenleber im Mittel normal 0,038% Milchsäure, nach Insulin 0,050%, nach Zuckerstich 0,053%, nach Adrenalin 0,100%.

[7]) V. LAUFBERGER (Brünn), Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Vol. 50, p. 754.

[8]) E. SCHMITZ und F. CHROMETZKA (Breslau), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1925, Bd. 144, S. 196.

[9]) M. TOMITA, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 116.

Autolyse unter Zuckerzusatz, wohl aber war dies im Dotter der Fall, der ein milchsäurebildendes Enzym zu enthalten schien. Alaninzusatz war unwirksam. — Durchblutungsversuche weisen auf ein erhebliches Milchsäurebildungsvermögen der Lunge hin[1]).

Höchst bedeutsam sind O. MEYERHOFS[2]) neue Forschungsresultate. Wie wir bereits früher gehört haben, vermag der intakte Muskel ihm dargebotene Milchsäure ebenso unter Atmungssteigerung zu Glykogen zu synthetisieren, wie dies bei der oxydativen Erholung nach Arbeitsleistung mit der im Muskelinneren neugebildeten Milchsäure geschieht. Ein solcher Umsatz zugefügter milchsaurer Salze findet sich aber nicht nur in der Muskulatur, sondern auch in anderen Organen. Im Lebergewebe wurde durch Zusatz des Salzes der d-Milchsäure eine Atmungssteigerung fast um 100% gefunden; l-Laktat dagegen ließ eine solche vermissen.

Milchsäurebildner.

Welche Substanzen vermag die Leber zu Milchsäure umzugestalten? Untersuchungen der EMBDENschen Schule[3]) an der überlebenden Hundeleber ergaben positive Resultate mit Glukose, Fruktose (nicht aber Arabinose), Glyzerin, Glyzerinaldehyd und Dioxyazeton, Brenztraubensäure und Alanin. Neuere Untersuchungen[4]) bezeichnen auch die Malonsäure, l-Weinsäure und die Bernsteinsäure (nicht aber die Essigsäure) als angebliche Milchsäurebildner.

KNOOP hat nach Verfütterung von Azetaldehyd einen Anstieg der Blutmilchsäure beobachtet. Auch in der künstlich durchströmten glykogenfreien Leber bewirkte Azetaldehyd eine gesteigerte Milchsäurebildung; dagegen wurde die Milchsäureausscheidung im Harne durch Azetaldehyd nicht vermehrt. KNOOP meint, möglicherweise werde der Azetaldehyd im Organismus durch einen synthetischen Prozeß in Milchsäure umgewandelt[5]). — Auch ist im Kaninchenblute nach Beibringung von Azetaldehyd eine Erhöhung des Milchsäurespiegels bemerkt worden[6]).

Milchsäuregehalt des Blutes.

DISCHE und LASZLÓ (l. c.) haben nach ihrer neuen kolorimetrischen Methode 0,016 bis 0,030% Milchsäure im normalen menschlichen Blute gefunden, in vollkommener Übereinstimmung mit CLAUSEN (l. c.) der 0,015—0,032% angetroffen hatte[7]). Nach VALENTIN[8]) weist der Milchsäuregehalt des menschlichen Blutes große Schwankungen auf; als Mittelwert wird nur 0,011% angegeben. Bereits aktive Muskelspannung soll eine Erhöhung um 30—40% bewirken. Nach starken Muskelanstrengungen (vgl. Vorl. 20, S. 271) haben HILL und seine Mitarbeiter einen Anstieg von 0,014—0,025% auf 0,046—0,117% gefunden. Nicht nur allgemeine Asphyxie, sondern auch lokale venöse Stauung führt zu einem Anstiege der Milchsäure: nach B. MENDEL[9]) von 0,011 bis 0,035%. Beim Karzinom scheint der Milchsäuregehalt des Blutes unter Umständen vermehrt zu sein[8]) (vgl. Vorl. 40, S. 571 und Fußnote [9]) daselbst). Nach Zuckerüberschwemmung des Organismus, im Diabetes[10]), sowie bei Adrenalinhyperglykämie[11]) ist Milchsäurevermehrung im Blute gefunden worden; in bezug

---

1) E. SLUYTER, Arch. néerland. de Physiol. 1924, Vol. 9, p. 461.
2) O. MEYERHOF und K. LOHMANN, Naturwiss. 1926, Bd. 14, Heft 19.
3) Vgl. die Literatur: A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 357.
4) TH. BRUGSCH, H. HORSTERS und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164.
5) F. KNOOP und H. JOST, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 141, S. 55.
6) COLLAZO und SAPNIEWSKI, C. R. Soc. de Biol. 1925, Vol. 92, p. 367.
7) Auf Grund des kolorimetrischen Vergleiches mit Hilfe von Hopkins und Fletschers Farbenreaktion vermutet C. N. H. LONG (Journ. of Physiol 1924, Vol. 58, p. 455), daß 1/2 bis 3/4 jener Milchsäuremenge, die nach CLAUSENS Verfahren im Blute gefunden werden, durch andere Stoffe vorgetäuscht sein. Nach Erfahrungen unseres Laboratoriums ist allerdings diese Methode für die Kolorimetrie wenig geeignet.
8) F. VALENTIN, Münchener Med. Wochenschr. 1925, S. 86.
9) B. MENDEL, W. ENGEL und INGEBORG GOLDSCHEIDER, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 262, 306, 542, 804.
10) COLLAZO et LEWICKI (Warschau), Ann. de méd. 1925, Vol. 18, p. 153.
11) TOLSTOI, LOEBEL, LEVENE, RICHARDSON (Cornell Univ. N-Y.) Proc. Soc. exp. Med. 1924, Vol. 21, p. 449.

auf die Wirkung des **Insulins** liegen widersprechende Angaben vor. Sicherlich wird der Milchsäuregehalt des Blutes auch von der **Ernährung** weitgehend beeinflußt[1]. Bei der **Äthernarkose** häuft sich Milchsäure im Blute an, — anscheinend unabhängig von Asphyxie und aus den Muskeln stammend[2].

Zwischen dem Milchsäuregehalte des **Kammerwassers** und des Blutplasmas besteht eine weitgehende Parallelität[3]. Ein Beobachter[4] hat, gegenüber Normalwerten im menschlichen Blute von 0,011—0,018%, in der **Zerebrospinalflüssigkeit** von Enzephalitiden, Hirntumoren und Lues cerebrospinalis Werte von 0,009—0,012%, bei Tuberkulösen und Meningokokken-Meningitiden etwas erhöhte Werte gefunden. Recht interessant ist eine Angabe[5], derzufolge in **entzündlichen Exsudaten** sich unter Umständen 25mal mehr Milchsäure finden kann, während in **Transsudaten** die Milchsäure eher vermindert angetroffen worden ist.

Manche **Tiere** zeigen anscheinend schon in der Norm einen wesentlich erhöhten Milchsäuregehalt. So hat COLLAZO[1] beim Menschen im Mittel 0,015% gefunden, beim Hunde 0,023%, bei der Ratte 0,044% und beim Kaninchen 0,048—0,051%. LAUFBERGER hat beim Kaninchen Werte von 0,031—0,096% gefunden, und eine Erhöhung bei der Muskeltätigkeit verzeichnet.

Milchsäurebestimmung im Harne.

Was nun die Bestimmung der Milchsäure im Harne betrifft, sind die Verteilungsbedingungen der Milchsäure zwischen einer wässerigen und ätherischen Schicht für einen Übergang derselben in Äther derart ungünstige, daß die Bemühungen älterer Autoren, die Milchsäure des Harnes durch einfaches Ausschütteln im Scheidetrichter einer quantitativen Bestimmung zuzuführen, als gänzlich aussichtlos erscheinen.

H. ISHIHARA[6] hat nun in meinem Laboratorium die im Harne enthaltene Milchsäure derart bestimmt, daß der Harn zunächst mit Phosphorwolframsäure gefällt, diese mit Baryt und der Barytüberschuß mit Kohlensäure beseitigt wurde. Dem sodann beim Eindampfen gewonnenen, mit Phosphorsäure angesäuerten Harnsirup konnte die Milchsäure durch 24stündige Ätherreaktion mit Hilfe des LINDTschen rotierenden Extraktionsapparates annähernd vollständig entzogen und schließlich nach FÜRTH-CHARNASS bestimmt werden. Ich habe so im Mittel von drei normalen Mischharnen 0,008% Milchsäure gefunden. — Eine **Mikromethode** für den Harn auf der Basis des FÜRTH-CHARNASS-Verfahrens ist von CLAUSEN[7] angegeben worden. Er hat im normalen Harne 0,005—0,013% Milchsäure gefunden.

Kürzlich hat nun J. WARKANY[8] in meinem Laboratorinm die große Vereinfachung, die man dadurch erzielt, daß man die Kohlehydrate mit Kupferkalk beseitigt und die Ätherextraktion erspart, auch auf den Harn übertragen; dabei wird der mit Schwefelsäure angesäuerte Harn zunächst mit Phosphorwolframsäure und das wasserhelle Filtrat mit Kupferkalk gefällt. Im Filtrate kann man dann ohne weiters die FÜRTH-CHARNASS-Be-

---

[1]) COLLAZO et MORELLI, Journ. de Physiol. 1926, Vol. 24, p. 76. — C. R. Soc. de Biol. Vol. 93, p. 406, 407. — COLLAZO und SUPNIECKI, Ebenda 1925, Vol. 92, p. 367

[2]) ETHEL RONZONI, IRENE KOECHIG, EMILY EATON, Journ. of biol. Chem. 1924 Vol. 61, p. 465.

[3]) ANNELIESE WITTGENSTEIN und ALMA GÄDERTZ (Berlin), Biochem. Zeitschr 1926, Bd. 176, S. 1.

[4]) K. NASHIMURA, Proc. Soc. Exp. Biol. 1925, Vol. 22, p. 322.

[5]) BARNETT and MC KENNEY jun., Ebenda 1926, Vol. 23, p. 505.

[6]) HIROMU ISHIHARA, Biochem, Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 468.

[7]) S. W. CLAUSEN, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 52, p. 263.

[8]) J. WARKANY, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 184, S. 474.

stimmung vornehmen[1]). Es fanden sich so z. B. im normalen Mischharne 0,008—0,015 %, in Nephritisharnen 0,005—0,024 %, bei Diabetes 0,017 %, bei Leberzirrhose und Ikterus 0,013—0,026 %, bei Krampfzuständen 0,015 bis 0,036 %.

Vorkommen der Milchsäure im Harne.

Was wissen wir endlich über die Ausscheidungsbedingungen der Milchsäure? In den Organismus von Kaninchen eingeführte Rechtsmilchsäure wird nach Beobachtungen von J. Parnas[2]) (aus Hofmeisters Laboratorium) selbst bei Darreichung größerer Mengen fast vollständig verbrannt. Linksmilchsäure wird teils irgendwie verändert, teils unverändert ausgeschieden; nach Einführung razemischer Milchsäure wird ein Überschuß an Linkssäure eliminiert. Aus Beobachtungen aus dem Wiener pharmakologischen Institute geht hervor, daß der nicht verbrannte Anteil der Milchsäure zum Teil als solcher, zum Teil aber in Form anderer ätherlöslicher Säuren ausgeschieden wird[3]).

Ein Übertritt der Milchsäure in den Harn ist insbesondere nach hochgradigen Muskelanstrengungen, bei Epilepsie und Eklampsie, bei Lebererkrankungen, (bei akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung u. dgl.), bei Sauerstoffmangel, sowie bei Gänsen nach Leberexstirpation beobachtet worden[4]). Der Umstand, daß die Harnsäure ein Dreikohlenstoffskelett enthält, berechtigt noch nicht zur Annahme, daß die in letzterem Falle ausgeschiedene Milchsäure eine solche ist, welche sich unter normalen Verhältnissen zu Harnsäure umgesetzt hätte[5]). Auch bei schwerer Kokainvergiftung wird die Milchsäure vermehrt ausgeschieden[6]). Weiter bei zerebrospinaler Meningitis[7]), beim Flecktyphus, schwerer Tuberkulose (Werte bis 0,050 %)[7]). Man gewinnt im ganzen den Eindruck, daß die Milchsäure unter Verhältnissen im Harne auftritt, wo ihre normale Verbrennung notleidet. Die Bedingungen, wie, wo und warum dies der Fall ist, vermögen wir jedoch noch nicht klar zu formulieren und es wird voraussichtlich noch eine geraume Weile dauern, bis wir imstande sein werden, dies zu tun.

Daß im Harne phosphorvergifteter Tiere Milchsäure auftreten kann, ist schon vor vielen Jahren[8]) bemerkt worden. Hoppe-Seyler hat dabei einen angeblichen Sauerstoffmangel in den Vordergrund gerückt[9]), während andere Beobachter eine elektive Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels in der Leber betonten. Ich selbst[10]) habe zunächst bei der letalen Phosphorvergiftung von Kaninchen jeden Übertritt von Milchsäure

---

[1]) Zu 50 ccm Harn werden 90 ccm Phosphorwolframsäure 20 % und 10 ccm H_2SO_4 25 % zugesetzt. Die Fällung wird durch einige Stunden stehen gelassen und filtriert. 120 ccm des Filtrates werden mit 10 g Kalziumhydroxyd versetzt und mit 10 % $CuSO_4$-Lösung auf 150 ccm aufgefüllt. Nach einer Stunde wird abgenutscht; 100 ccm des Filtrates werden neutralisiert und soviel Schwefelsäure zugefügt, daß der Gehalt an Säure 0,5 % beträgt. Mit diesem Filtrate wird nun die Fürth-Charnass-Bestimmung durchgeführt, wobei zur Oxydation n/10 $KMnO_4$ Verwendung findet.

[2]) J. Parnas (Labor. F. Hofmeisters, Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 38, S. 53.

[3]) E. Neubauer (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 61, S. 387.

[4]) **Literatur über Milchsäureausscheidung:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. 1910, 3 I, S. 651—653.

[5]) Vgl. J. B. Leathes, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 360.

[6]) Underhill and Black (New Haven), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 234.

[7]) Lindner und Moraczwski, Wiener klin. Wochenschr. 1916, S. 981.

[8]) Von Schulzen und Riess.

[9]) Versuche von Araki.

[10]) O. v. Fürth, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 131.

in den Harn vermißt; wohl aber stellte sich ein solcher ein, wenn ich gleichzeitig die Tiere mit Zucker überschwemmt hatte.

ARAKI hatte festgestellt, daß Kaninchen, deren Körpertemperatur in einem kalten Bade vorübergehend auf 30° herabgesetzt worden war, auf diesen Eingriff mit einer Steigerung der Milchsäureausscheidung zu reagieren pflegten. Ich habe nun gefunden, daß wenn man die Abkühlungsreize bei einem und demselben Tiere abwechselnd im Zustande künstlicher Überschwemmung mit Traubenzucker, andererseits aber im Zustande hochgradiger Kohlehydratverarmung (Kombination von Hunger und Adrenalin) einwirken läßt, sich das Tier im ersteren Falle zur Milchsäureausschüttung hochgradig disponiert erweist, während in letzterem Falle jede Andeutung von Milchsäureausschüttung ausbleibt. Es war also derart gelungen, die Abhängigkeit der Milchsäureausscheidung vom Kohlehydratbestande des Organismus in klarster Weise dazutun[1]).

Manche Individuen reagieren auf intravenöse Zuckerinjektionen mit einer starken Vermehrung der Milchsäureausscheidung, wobei sich die Lävulose im allgemeinen wirksamer erwiesen hat, als die Dextrose. Die Ausscheidung kann von Schüttelfrost begleitet sein. Bei Diabetes scheint die Milchsäure im Harne zuweilen vermehrt zu sein[2]).

Sehr interessant ist eine Beobachtung, derzufolge nach intravenöser (nicht peroraler) Darreichung von Alkali reichlich Milchsäure im Harne ausgeschieden wird[3]).

Zum Schlusse noch eines: französische Beobachter[4]) hatten gefunden, daß nach Verabreichung von Propionsäure oder Valeriansäure Milchsäure vermehrt in den Harn übertritt. Es ist dies als erstes Beispiel einer α-Oxydation im Organismus gedeutet worden:

$$\begin{array}{c}CH_3\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{array} \longrightarrow \begin{array}{c}CH_3\\ |\\ CH.OH\\ |\\ COOH\end{array}$$

KNOOP[5]) hat die Tatsache als solche bestätigt, hält aber ihre Deutung für unrichtig. Auch nach Injektion von β-Oxybuttersäure, Buttersäure und Malonsäure wurde Milchsäureausscheidung beobachtet. Anscheinend stammt die Milchsäure gar nicht aus den injizierten Säuren. Vielleicht handelt es sich eine um Schädigung der Niere, deren Dichtigkeit der normalen Blutmilchsäure gegenüber Schaden leidet oder um sonst eine indirekte Stoffwechselschädigung

---

1) O. v. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 156.

2) W. MORACZEWSKI und E. LINDNER (Linz), Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 125. — Vgl. auch Berliner klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46.

3) MACLEOD and KNAPP, Amer. Journ. of Physiol. 1918, Vol. 47, p. 189.

4) L. BLUM et WORINGER (Straßburg), Bull. Soc. Chimie Biol. 1920, Vol. 2, p. 88.

5) F. KNOOP und H. JOST, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1923, Bd. 130, S. 338. — F. KNOOP, Klin. Wochenschr. 1925, S. 433.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

LXIII. Vorlesung.

Verdauung und Resorption der Fette.

Magenverdauung der Fette.

Wir lenken unsere Schritte nunmehr einem neuen Territorium zu; demjenigen der Biochemie der Fette. Es wird wohl am besten sein, wenn wir es hier ungefähr ebenso halten, wie bei der Wanderung, die uns durch die Gebiete des Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsels geführt hat. Mit der Aufnahme der Fette in den Digestionstrakt beginnend, soll uns zunächst die Verdauung und Resorption derselben beschäftigen; sodann werden wir die Fette auf ihrem Wege durch die Chylus- und Lymphbahnen und durch die Organe, sowie ihre Umsetzungen bei physiologischen und pathologischen Vorgängen verfolgen, bis dahin, wo dieselben, ebenso wie ihre Bruchstücke, in den Tiefen des intermediären Stoffwechsels versickern und unseren Blicken entschwinden.

So wollen wir also mit der Betrachtung der Vorgänge der Fettverdauung beginnen. Da wäre denn die Magenverdauung der Fette[1]) die erste Station. Über diesen Gegenstand ist zwar viel geschrieben worden, im Grunde genommen aber wenig zu sagen. Es unterliegt nach den Untersuchungen VOLHARDS u. a. keinem Zweifel, daß der Magen lipolytisches Ferment enthält und daß die physiologische Fettspaltung auch bereits daselbst beginnen kann. So fand LONDON[2]) zwar beim Fistelhunde, daß etwa ein Drittel des in emulgierter Form eingeführten Fettes schon im Magen zu Glyzerin und Fettsäuren aufgespalten wird, daß aber beim normalen Hunde Fette im Magen nur in sehr geringem Umfange eine Aufspaltung erfahren. Daß unter Umständen bereits auch etwas Fett im Magen resorbiert werden kann, soll nicht bezweifelt werden. So hat OTTO WEISS[3]) einen derartigen Resorptionsvorgang im Magen von Ringelnattern, sowie von neugeborenen Hunden und Katzen beobachtet. Auch bei Fischen hat sich eine Fettresorption im Magen nachweisen lassen[4]). Es scheint auch, daß menschliche Säuglinge etwas Milchfett schon im Magen zu resorbieren vermögen; beim erwachsenen Menschen kommt diesem Vorgange aber sicherlich keine Bedeutung zu. Es scheint auch die lipolytische Kraft des reinen Magensaftes erheblich geringer zu sein, als man früher anzunehmen geneigt war[5]). Aus den schon bei früherer Gelegenheit erwähnten Untersuchungen von PAWLOW und BOL-

---

[1]) **Literatur über die Lipase des Magens:** C. OPPENHEIMER, Die Fermente II. 5. Auflage 1924, S. 487—489.

[2]) E. S. LONDON und M. A. WERSILOWA, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1908, Bd. 56, S. 545.

[3]) O. WEISS (physiol. Inst. Königsberg). Pflügers Arch. 1912, Bd. 144, S. 540; vgl. auch W. LAMB, Journ. of Physiol. 1910, Vol. 40, Proc. Physiol. Soc. XXIII. (Fettresorption im Magen gesäugter Kätzchen.)

[4]) O. WEISS, HERWERDEN.

[5]) E. S. LONDON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 50, S. 125.

DYREFF haben wir erfahren, daß gerade nach Aufnahme fettreicher Nahrung sehr leicht eine Rückströmung des Duodenuminhaltes in den Magen erfolgen kann. Nach Einführung von Olivenöl oder Speck in den Magen eines Hundes strömt Galle in denselben ein[1]). Die erste in das Duodenum gelangte Fettportion kann, ähnlich wie Säure, einen Pylorusreflex auslösen[2]); doch kommt es dabei anscheinend nicht stets, (wie dies beim Säurereize der Fall ist), zu einem Verschlusse des Pylorus, vielmehr zu einer Sistierung der normalen Antrumperistaltik. So kann sich das in den Magen gelangende Pankreassteapsin an der Fettspaltung daselbst beteiligen[3]). Manche Autoren waren geneigt, dem reinen Magensafte jede lipolytische Wirksamkeit abzusprechen. Doch trifft dies offenbar nicht zu, vielmehr beruht die im Magen stattfindende Fettspaltung teilweise auch auf der Wirkung eines von der Magenschleimhaut abgesonderten Enzyms[4]), dessen Sekretion derjenigen des Pepsins angeblich parellel geht[5]). Auch die Feststellung LAQUEURS, derzufolge die Magenlipase von Galle nicht aktiviert wird, spricht gegen eine Identität mit dem Pankreassteapsin[6]). Eine sonderliche physiologische Bedeutung möchte ich aber den lipolytischen Vorgängen im Magen nicht zuerkennen.

Die Geschwindigkeit, mit der verschiedene Fette den Magen verlassen, hängt von ihrem Aggregatzustande ab: Olivenöl verläßt den Magen schneller als Schweineschmalz und dieses wiederum schneller als festes Rinderfett: Während reine Kohlehydrate meist sehr schnell den Magen verlassen, bleiben fettreiche Mehlspeisen lange Zeit darin liegen[7]).

Probleme der Fettresorption.

Von ganz anderer Bedeutung ist die Frage, in welcher Art die Fettresorption im Darme sich vollzieht. Bekanntlich wird das Fett im Dünndarme, nachdem sich dasselbe mit der Galle und dem Pankreassekrete vermengt hat, seiner Hauptmenge nach in eine feine Emulsion umgewandelt. Drei Dezennien lang ist über die Frage gestritten worden, ob die emulgierten Fettröpfchen als solche von den Darmepithelzellen aufgenommen werden, oder ob die Fette im Darmkanal erst in Glyzerin und Fettsäuren zerlegt und die Komponenten in gelöster Form resorbiert werden, um sich nach vollzogener Resorption wieder zu neutralem Fett zu vereinigen.

Auf die einzelnen Phasen dieses Meinungskampfes möchte ich hier nicht näher eingehen[8]). Es mag genügen, festzustellen, daß die von W. KÜHNE, J. MUNK, M. NENCKI, E. PFLÜGER, O. FRANK und vielen andern verfochtene Anschauung, derzufolge ein Lösungsvorgang der Resorption

---

1) F. BEST und O. COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 125.

2) Nach TÖNNIS und NEVER (Pflügers Arch. 1925, Bd. 207, S. 24) ruft völlig neutrales Öl keinen Pylorusschluß hervor. Der durch Fett ausgelöste Pylorusreflex wird durch seinen Gehalt an freien Fettsäuren verursacht.

3) Vgl. S. J. LEVITES (St. Petersburg), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20, S. 220. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 49, S. 273.

4) Vgl. S. v. PESTHY (Labor. F. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 147.

5) HEINSHEIMER, Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 1906, S. 1194.

6) E. LAQUER (Labor. R. Gottlieb, Heidelberg), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 281.

7) TANGL und ERDÉLYI, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 94. — WALACH, Münch. med. Wochenschr. 1911, Bd. 40.

8) **Ältere Literatur über Spaltung, Resorption und Synthese des Fettes im Darme:** J. MUNK. Ergebn. d. Physiol. 1912, Bd. 1, S. 317—323. — O. COHNHEIM, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 555, 618—621. Physiol. d. Verd. u. Ernähr. 1908, S. 165–169. — E. H. STARLING, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 226—233.

der Fette (— zum mindesten der Hauptmenge derselben —) vorausgehen muß, vielfach unterstützt worden ist. »Daß der größte Teil des Fettes vor der Resorption gespalten und damit in wasserlösliche Form übergeführt wird«, meinte O. COHNHEIM[1]), »ist sicher und es existiert kein einziger Grund und keine einzige Beobachtung, weshalb sich nicht alles Fett ebenso verhalten soll, wenn auch der negative Beweis, daß nicht ein gewisser Teil des Fettes in Emulsion die Epithelien passiert, noch nicht erbracht ist und außer durch Überlegungen allgemeiner Natur schwer zu erbringen sein dürfte«.

Ich vermute, daß es Ihnen nicht unwillkommen sein wird, wenn ich Ihnen die wichtigsten Gründe, auf die sich diese Anschauung stützt, vergegenwärtige.

Fettspaltung und Lösung der Spaltungsprodukte.

Wollen Sie sich zunächst klar machen, daß sich das Fett im Darme weitaus seiner Hauptmenge nach nicht als Neutralfett, vielmehr in gespaltenem Zustande vorfindet, derart, daß, insbesondere in den unteren Darmpartien, das Neutralfett hinter den Seifen und freien Fettsäuren ganz in den Hintergrund tritt.

Wollen Sie sich ferner die wichtige Tatsache vergegenwärtigen, (die man heute kennt, früher aber nicht gekannt hat), daß durch die Anwesenheit der gallensauren Salze, des Lezithins und Cholesterins des Gallensekretes im Dünndarminhalte physikalisch-chemische Bedingungen geschaffen werden, bei denen die Spaltungsprodukte des Fettes, gleichviel ob saure oder alkalische Reaktion herrschen möge, in Lösung gehalten werden. Es gilt dies nicht nur für die freien Fettsäuren, sondern sogar auch für die schwerlöslichen Kalzium- und Magnesiumverbindungen derselben.

Fettsynthese in der Darmwand.

Die Möglichkeit einer Fettsynthese in der Darmwand geht mit voller Klarheit ans den Versuchen von J. MUNK sowie aus denjenigen von O. FRANK hervor; es hat sich gezeigt, das im Chylus des Ductus thoracicus Neutralfett nicht nur nach Verabreichung von solchem auftritt, sondern auch nach Verfütterung der freien Fettsäuren, sowie auch der Alkalisalze und Ester derselben. Woher das Glyzerin, das für diese Synthese erforderlich ist, stammt, ist nicht klargestellt; man muß sich vorläufig mit der Tatsache begnügen, daß dasselbe von der Darmwand in anscheinend unbegrenzter Menge produziert werden kann. Wäre dies nicht der Fall, so wäre es vollkommen unverständlich, wieso selbst nach Verfütterung sehr großer Mengen von Seifen oder freien Fettsäuren immer nur Triglyzeride in der Lymphe des Brustganges erscheinen. Die Feststellung, daß in die Zirkulation eingebrachte Seifen giftig wirken, es daher unzweckmäßig wäre, wenn solche in den Blutstrom hineingelangen würden, kann natürlich nicht als Erklärung gelten. Wir stehen hier eben noch vor einem ungelösten Rätsel. Wenn aber die Darmwand das Kunststück fertig bringt, die Fettsynthese aus Fettsäure und Glyzerin selbst dann zu vollziehen, wenn ihr kein Glyzerin beigestellt wird, warum sollten wir daran zweifeln, daß sie die Synthese auch dann zu bewerkstelligen vermag, wenn gleichzeitig mit den Fettsäuren die äquivalenten Glyzerinmengen aus dem Darme zur Resorption gelangen?

Aus weiteren Versuchen von O. FRANK[2]) geht hervor, daß verfütterte Monoglyzeride nicht als solche im Chylus erscheinen, vielmehr in Triglyzeride verwandelt werden. Die zu dieser Synthese notwendigen

[1]) O. COHNHEIM, Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 1, S. 174.
[2]) A. ARGYRIS und O. FRANK (München), Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 59, S. 143.

Fettsäuren, welche das Monoglyzerid zum Triglyzerid ergänzen, müssen aber erst aus der Spaltung des ersteren entstanden sein. Der Rückschluß auf eine umfangreiche Spaltung des verfütterten Fettes ist also in diesem Falle sicherlich nicht von der Hand zu weisen.

Verhalten unverseifbarer Emulsionen.

Der klarste Hinweis auf die Tatsache, daß der Darm das Fett sicherlich nicht ausschließlich in Form einer Emulsion, vielmehr mindestens zum Teile in gelöstem Zustande aufnimmt, liegt aber meiner Empfindung nach in dem Umstande, daß auch die feinste Emulsion von Lanolin[1]), Petroleum oder Paraffin (also einer Substanz, die ihrer chemischen Eigenart gemäß, nicht, wie das Fett, im Darme in eine gelöste Form übergeführt werden kann) einer Resorption unzugänglich ist. Wird Neutralfett mit weichem Paraffin zusammengeschmolzen und das Gemenge in Form einer feinen Emulsion in den Darm eingeführt, so nimmt dieser nur das Fett auf, während er das Paraffin verschmäht[2]). Ich möchte dies als ein richtiges Experimentum crucis ansehen. Die später von Lafeyette Mendel bestätigte Feststellung Hofbauers und S. Exners[3]), derzufolge mit Fettfarbstoffen tingiertes Fett in gefärbtem Zustande in die Chyluswege übergehen kann, gestattet nach Pflüger sowie auch nach L. B. Mendel insoferne keinen Rückschluß auf die Art der Resorption, als derartige Farbstoffe auch in freien Fettsäuren bzw. in einer gallenhaltigen Lösung von Fettsäuren und Seifen löslich sind, daher diese sehr wohl ein Vehikel abgeben können, um die Farbstoffe durch die Darmwand hindurch in die Chylusbahnen zu befördern[4]).

Schließlich müßte die Existenz fettspaltender Fermente im Darme, wie O. Cohnheim meint, unverständlich und überflüssig erscheinen, wenn die Resorption ausschließlich in Emulsionsform erfolgen würde.

Bei den Meinungsverschiedenheiten und endlosen Streitereien über die Art der Fettresorption ist meines Erachtens ein sehr wichtiger Punkt vielfach übersehen worden: Aus dem Umstande, daß der Darm unverseifbare Emulsionen verschmäht, geht noch lange nicht hervor, daß das ganze Nahrungsfett vor der Resorption tatsächlich verseift werden muß. Denn außer Emulgierung und Lösung durch Zerfall in Seife und Glyzerin gibt es noch eine dritte Möglichkeit: Die Lösung des ungespaltenen Fettes im Darminhalte. Wissen wir doch (s. o.), daß der Darminhalt als Gemenge von Fetten, Seifen, Lezithin, Cholesterin und gallensauren Salze ein kompliziertes physikalisch-chemisches System bildet, das sehr wohl befähigt ist, Fette auch ohne vorangegangene Spaltung zu lösen. Dafür aber, daß der Darm imstande ist, in Wasser schwer lösliche, unverseifbare lipoidlösliche Substanzen aufzunehmen, liefert uns die Pharmakologie unzählige Beispiele: Man denke beispielsweise an den Kampfer, das Terpentinöl, das Naphthalin, die Benzoesäure und Salizylsäure. Vergessen Sie nicht, daß auch, wenn z. B. salizylsaures Natron grammweise leicht per os zur Resorption gebracht

---

[1]) W. Connstein, Arch. f. (An. u.) Physiol. Bd. 1899, S. 30. — A. v. Fekete (Physiol. Inst. Budapest), Pflügers Arch. 1911, Bd. 139, S. 211.

[2]) V. Henriques und C. Hansen, Zentralbl. f. Physiol. 1900, Bd. 14, S. 313.

[3]) L. Hofbauer (Labor. S. Exner, Wien), Pflügers Arch. 1900, Bd. 81, S. 263; 1901, Bd. 84, S. 619; Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 47, S. 475. — S. Exner, Pflügers Arch. 1901, Bd. 84, S. 628. — L. B. Mendel (Yale Univers.), Amer. Journ. of Physiol. 1909, Vol. 24, p. 493.

[4]) E. Pflüger, Pflügers Arch. 1900, Bd. 81, S. 375; 1901, Bd. 85, S. 1. — L. B. Mendel l. c.; vgl. auch: L. B. Mendel und A. L. Daniels (Yale Univers. New. Haven), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 13, p. 71.

werden kann, sicherlich nur der geringste Teil davon als wasserlösliches salizylsaures Natron zur Resorption gelangt. Der größte Teil dürfte doch wohl von der Magensalzsäure als freie Salizylsäure gefällt werden und es scheint mir zum mindesten sehr zweifelhaft, ob, wenn sich das bischen Alkali, das vom Pankreassaft und der Galle beigestellt wird, auf den Darminhalt verteilt, die Salizylsäure so viel davon abbekommen dürfte, um sich zur Gänze wieder in salizylsaures Natron umzuwandeln. Ich vermute, daß etwa die freien hohen Fettsäuren und die Aminosäuren ihr nach dem Massenwirkungsgesetze den Löwenanteil »wegschnappen« dürften. Die freie Salizylsäure aber wird im physikalisch-chemischen lipoidreichen Milieu des Darminhaltes gelöst werden und als solche zur Resorption gelangen.

Histologische Beobachtungen über Fettresorption.

Den Einwänden PFLÜGERS gegenüber betonte SIGMUND EXNER[1], daß die histologische Beobachtung es immerhin wahrscheinlich macht, daß ein Teil des Fettes ungespalten zur Resorption gelangt. »Ich habe es immer für wahrscheinlich gehalten« sagte EXNER, »daß Fett zum Teil unverseift resorbiert wird, da ich seit den sechziger Jahren eine Anzahl der im Wiener physiologischen Institute durchgeführten Untersuchungen[2] über die Wege der Resorption verfolgte, dabei immer wieder auf Erscheinungen stieß, welche diese Anschauung stützen«.

Man hat vielfache Versuche gemacht, auf dem Wege histologischer Untersuchung den Geheimnissen der Fettresorption näher zu kommen. Die früher mehrfach behauptete Synthese von Fett aus Seifen und Glyzerin durch überlebende Darmschleimhaut hat sich zwar nicht bestätigt[3]; dagegen haben Untersuchungen aus dem Laboratorium von Fano in Florenz[4] gezeigt, daß die Epithelzellen der Darmschleimhaut bei Berührung mit Ölsäure oder einer Lösung von Natriumoleat sich mit Fettsäure beladen, wie durch die Osmiumsäurefärbung nachgewiesen werden kann; das neutrale Fett dagegen wird nicht aufgenommen. Es handelt sich bei dieser Erscheinung, welche die Zellen der Magen- und Ösophagusschleimhaut nicht aufweisen, sicherlich um ein rein physikalisches Lösungsphänomen, das auch noch an der in Formol gehärteten Schleimhaut demonstriert werden kann und allem Anscheine nach darauf beruht, daß die Zellen irgend ein Lösungsmittel für Ölsäure enthalten.

Man hat früher auf die Verfolgung der Fetttröpfchen auf ihrem Wege durch die Darmepithelzellen großen Wert gelegt. So hat man z. B. Beobachtungen, wie diejenigen CUÉNOTS am Darme der Crustaceen, wo die Fetttröpfchen nur in dem, dem Lumen zugekehrten Teile der Darmepithelzellen sichtbar waren, für besonders wichtig gehalten. Seitdem man weiß, daß Fettsubstanzen durch die Gegenwart von Eiweißkörpern derart maskiert werden können, daß sie durch Osmiumsäure nicht mehr nachweisbar sind[5], hat sich das Interesse für Wahrnehmungen dieser und ähnlicher Art wesentlich abgeschwächt.

Nach den Untersuchungen vieler älterer Beobachter wird ein Teil des von der Darmepithelzelle aufgenommenen Fettes dieselbe ohne Aufenthalt verlassen; ein anderer Teil fließt zunächst zu größeren Tropfen zusammen, um sodann allmählich an die Chylusgefäße abgegeben zu werden[6]. Es geschieht dies in der Weise, daß die Fettgranula zunächst in die Spalträume der Zotte und von da aus (mit der aus den Blutkapillaren aus-

---

[1]) S. EXNER, Pflügers Arch. 1901, Bd. 84, S. 628.
[2]) E. BRÜCKE, S. v. BASCH, F. v. WINIWARTER.
[3]) O. FRANK und A. RITTER (physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 251. — MOORE, Proc. roy. Soc. 1903, Vol. 72, p. 134.
[4]) G. ROSSI, Arch. di Fisiol. 1908, Vol. 5, p. 381.
[5]) G. ROSSI, Arch. di Fisiol. 1909, Vol. 4 p. 429.
[6]) A. NOLL (physiol. Inst. Jena), Arch. f. (An. u.) Physiol. Bd. 1907, S. 349. Physiologentag Würzburg 1909. Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23, S. 290. Pflügers Arch. 1910, Bd. 136, S. 208. — Vgl. auch die **Literatur:** E. H. STARLING, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 226—228.

tretenden Lymphe) in das zentrale Chylusgefäß und schließlich durch die mesenterialen Lymphbahnen in den Ductus thoracicus gelangen, wobei die Kontraktion der Zottenmuskulatur als treibende Kraft wirkt. Die im Gange befindliche Fettresorption verrät sich bei Betrachtung des freigelegten Darmes durch die Füllung der Chylusbahnen mit milchigem Inhalte.

Resorption von Seifen.

Was nun weiter die Frage betrifft, in welcher Form das Fett am leichtesten der Resorption anheimfällt, war man früher vielfach geneigt, anzunehmen, daß in eine Darmschlinge eingeführte Seifenlösungen der Resorption besonders günstige Bedingungen darbieten. Versuche aus dem ZUNTZschen Institute[1]) haben jedoch gezeigt, daß bei Hunden mit Thiry-Vella-Fisteln der oberen Darmabschnitte, in denen eine prompte Resorption von Fettemulsionen erfolgte, Seifenlösungen auch nach Zusatz von Galle und Pankreassaft nicht zur Resorption gelangten. (Dagegen wurden in Fisteln aus den unteren Darmabschnitten reichlich Seifen resorbiert.) Auch habe ich gemeinsam mit J. SCHÜTZ[2]) (ebenso wie auch BLEIBTREU)[3]) die schlechte Resorption von Seifenlösungen aus isolierten Darmschlingen beobachtet. Man könnte sich nun vielleicht versucht fühlen, dies gegen die früher auseinandergesetzte Theorie der hydrolytischen Fettspaltung im Darme auszunützen. So wie aber die ganze Frage heute liegt, würde ich es doch vorziehen, die Beobachtungen in der Art zu deuten, daß es eben einen großen Unterschied ausmacht, ob das Neutralfett in kleinen Portionen hydrolysiert und gleich weiter verarbeitet oder ob der Darm in durchaus unphysiologischer Weise mit großen, vermutlich nicht indifferenten, Seifenmengen überschwemmt wird.

Übrigens werden Fettsäuregemische anscheinend bisweilen schlechter resorbiert, als die entsprechenden Natronsalze[4]).

LONDON[5]) hat gefunden, daß wenn man Hunde mit Eigelb füttert, der Chymus aus einer Ileumfistel reich an Fettsäuren ist und zwar tritt etwa ein Viertel davon in Form von Seifen auf. Nach Verfütterung freier Fettsäuren ergab es sich, daß sie teilweise zu Seifen neutralisiert werden, bei Verfütterung freier Ölsäure scheint diese Umwandlung sogar eine vollständige zu sein. Im allgemeinen aber scheint sich die Sache so abzuspielen, daß neben Seifen auch freie Fettsäuren zur Resorption gelangen; auch ist es keineswegs ausgeschlossen, daß daneben auch Reste ungespaltener Neutralfette als solche zur Resorption gelangen[6]).

---

[1]) W. CRONER (Labor. N. Zuntz, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 97.

[2]) O. v. FÜRTH und J. SCHÜTZ, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 462.

[3]) M. BLEIBTREU, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 1906, S. 1233.

[4]) S. LEVITES (Inst. f. exper. Medizin St. Petersburg), Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1907, Bd. 53, S. 349.

[5]) LONDON, Chymologie 1913, S. 206.

[6]) Wie A. JANSCH in Otto Loewis Laboratorium (Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 163), Pflügers Arch. 1922, Bd. 194 gefunden hat, stellt sich, wenn man durch Pufferzusatz eine Seifenlösung auf das Niveau einer physiologischen Reaktion bringt, alsbald infolge des Ausfallens von Fettsäuren eine Trübung und eine Abnahme der Oberflächenspannung sowie des Schäumens ein. Im Blute und den Geweben kann es praktisch überhaupt keine Seifen geben. Stellt man auf p_H 4.5 ein, so treten die Fettsäuren hochdispers auf und bilden wasserklare, beständige Lösungen. Die klaren Fettsäurehydrosole werden durch Gelatine oder Eiweiß als Schutzkolloide vollständig vor Koagulation geschützt. Auch ist die Bindung der Fettsäuren immerhin fest genug, um ihre Fällung durch Säure oder Kalziumchlorid hintanzuhalten.

Was aber die Schnelligkeit der Resorption der Neutralfette betrifft, hängt diese im hohen Grade vom Schmelzpunkte des Fettes ab, insoferne hochschmelzende Fette, (wie es die Talgarten sind), langsamer und unvollständiger resorbiert werden, als ölige und schmalzartige Fette, daher auch mit dem Kote entleerte Fette einen höheren Schmelzpunkt aufweisen, als die entsprechenden Nahrungsfette[1]).

Methode der isolierten Darmschlingen.

Ich möchte, bevor ich weitergehe, hier eine Bemerkung über die bei Versuchen über Fettresorption empfehlenswerte Methodik einfügen. Man hat früher bei Resorptionsversuchen der verschiedensten Art auf die Methode der »isolierten Darmschlingen« große Stücke gehalten und sich eingebildet, dabei unter besonders »physiologischen« Verhältnissen zu arbeiten. Als ich daher vor Jahren gemeinsam mit JULIUS SCHÜTZ[2]) daran ging, die Fettresorption aus abgebundenen Darmschlingen zu studieren, habe ich große Hoffnungen auf diese Versuche gesetzt, um so mehr als unsere Technik gegenüber der unserer Vorgänger[3]) sicherlich eine wesentlich verbesserte war. Um die schädliche Wirkung der bei Darmoperationen unvermeidlichen Abkühlung nach Möglichkeit hintanzuhalten, benutzten wir einen heizbaren Operationstisch, nämlich einen großen mit einer Heizschlange versehenen Blechkasten, der das ganze narkotisierte Tier (— wir arbeiteten an Katzen —) aufnahm; der freigelegte Darm wurde auf Kompressen mit warmer physiologischer Kochsalzlösung ausgebreitet, mit solcher berieselt und sogleich nach Anlegung der Ligaturen und Einspritzung der zu untersuchenden Flüssigkeit reponiert usw. Trotz aller Mühe und Sorgfalt war aber die Resorptionsleistung einer solchen Darmschlinge im Vergleiche zu der physiologischen Leistung des intakten Darmes eine so geringfügige, daß ich alles Vertrauen zu der Methode der abgebundenen Darmschlingen gründlich verloren habe und nur die Tierhekatomben beklagen kann, welche dieselbe gekostet hat und, trotz meiner Warnung, auch sicherlich in Zukunft noch kosten wird. Heute, wo PAWLOW und LONDON uns gelehrt haben, wie man mit Hilfe der Polyfistelmethode Resorptionsversuche unter wirklich physiologischen Bedingungen anstellen kann, hat dieses pseudophysiologische Verfahren meines Erachtens jede Existenzberechtigung verloren.

Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Fettverdauung.

Wir gelangen nunmehr zur Erörterung der wichtigen Frage, welchen Anteil die Galle und das Pankreassekret an der Fettverdauung nimmt. Daß diese beiden Sekrete bei derselben sehr wesentlich beteiligt sind, ist schon von BIDDER und SCHMIDT im Jahre 1852 festgestellt worden und geht weiterhin aus Beobachtungen CLAUDE BERNARDS hervor, der beim Kaninchen, (bei dem der Pankreasgang weit hinter dem Ductus choledochus in den Dünndarm einmündet), nach fettreichem Futter die Lymphgefäße erst von jener Stelle des Darmes an mit milchweißem Chylus injiziert fand, wo sich beide Sekrete dem Darminhalte beigemengt hatten. Eine ganz analoge Beobachtung machte DASTRE bei Hunden, indem er den Ductus choledochus unterband und die Gallenblase durch eine Fistel in die Mitte des Dünndarmes einpflanzte, derart also, daß erst unterhalb dieser Stelle eine Mischung des Speisebreies mit Galle erfolgte, während die Beimengung des Pankreassekretes in normaler Weise sich

---

1) J. MUNK, F. MÜLLER, ARUSOHNIK, LEVITES l. c.), F. TANGL und A. ERDÉLYI (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 94. Künstlich gehärtete Fette (Vorl. IX, S. 108) werden von Mensch und Tier sehr wohl vertragen, z. B. gehärtetes Wallfischfett oder Erdnußöl. Immerhin dürfte es sich empfehlen, dabei ihren Schmelzpunkt nicht über 37° zu treiben. — H. THOMS und FRANZ MÜLLER, Arch. f. Hygiene 1915, Bd. 84, S. 55 — SÜSSMANN, ebenda S. 121.

2) O. v. FÜRTH und J. SCHÜTZ (l. c.).

3) H. J. HAMBURGER, Arch. f. (Anat.) und Physiol. Bd. 1900, S. 433. — H. v. TAPPEINER, Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 45, S. 222. — T. HATTORI, F. HERCHER (Labor. Bleibtreu), Inaug.-Diss. Greifswald 1905, 1907.

vollzogen hatte. Eine große Reihe von Beobachtungen an Tieren und Menschen, bei denen nach Ausschluß eines der beiden Sekrete oder auch beider die Fettausnützung vermindert erschien, hat die Tatsache, daß eine normale Fettverdauung das Zusammenwirken beider Sekrete voraussetzt, zur Gewißheit erhoben[1]). Nach den klinischen Beobachtungen von TH. BRUGSCH verschlechtern akute oder chronisch degenerative Krankheitsprozesse im Pankreas des Menschen die Fettresorption schon in sehr beträchtlichem Maße, (um 50—60%); gesellt sich aber zu der Störung der Pankreassekretion auch noch eine Sistierung des normalen Gallenzuflusses, so beträgt der Fettverlust 80—90%, d. h. es verläßt die Hauptmenge des Fettes unresorbiert den Darm. Es ist daher leicht verständlich, daß es durch künstliche Beibringung von Galle und Pankreassaft gelungen ist, die durch Ausfall dieser Sekrete bedingten Störungen günstig zu beeinflussen. So vermag nach den Angaben SANDMEYERS auch der Zusatz von zerkleinertem Pankreas zum Futter die Fettausnützung erheblich zu verbessern[2]).

Wir wollen uns nunmehr die Frage vorlegen, in welcher Weise die mächtige Wirkung der Galle und des Pankreassekretes auf die Fettresorption etwa erklärt werden kann.

Einfluß der Pankreasexstirpation auf die Fettresorption.

Da möchte ich denn, um diesen Punkt erledigt zu haben, zunächst Vorstellungen kurz berühren, die U. LOMBROSO in bezug auf die Wirksamkeit des Pankreas entwickelt hat. Dieselben beruhen auf der von mehreren Autoren gemachten Feststellung, daß es für die Ausnützung des Fettes keineswegs gleichgültig ist, ob man nur die Pankreasausführungsgänge unterbindet oder ob man die ganze Drüse total exstirpiert. So sah ROSENBERG nach ersterem Eingriffe bei Hunden keine auffallende Störung der Fettausnützung; wohl aber stellte sich eine solche sogleich ein, wenn die (infolge Unterbindung bereits stark degenerierte) Drüse hinterher total exstirpiert wurde[3]). Beobachtungen ähnlicher Art sind dann von U. LOMBROSO[4]), R. FLECKSEDER[5]) und P. C. P. JANSEN[6]) vielfach gemacht worden. Ersterer hat, (mit Berücksichtigung des Umstandes, daß man nach totaler Pankreasexstirpation unter Umständen fettige Degeneration. Füllung der Fettdepots und sogar Fettsekretion in den Darm beobachten kann), die Lehre aufgestellt, das Pankreas beeinflusse den normalen Ablauf des Fettstoffwechsels nicht nur durch Beistellung des dem Darminhalte beigemengten äußeren Sekretes, sondern auch durch ein in die Blutbahn gelangendes inneres Sekret, welches demnach, ebenso wie es den Kohlehydrat-

---

1) C. VOIT 1882; F. RÖHMANN 1882; FR. MÜLLER 1887; J. MUNK 1890; MINKOWSKI und ABELMANN 1890; A. DASTRE 1891; SANDMEYER 1894; HARLEY 1895; HÉDON und VILLE 1897; ROSENBERG 1898; ALBU 1900; A. SCHMIDT 1905; F. UMBER und TH. BRUGSCH, Arch. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 55, S. 164. — TH. BRUGSCH (Klinik Umber), Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 58, S. 518. — **Literatur über Bedeutung der Galle und des Pankreassekretes für die Fettverdauung:** J. MUNK, Ergebn. der Physiol. 1902, Bd. 1, S. 323—325. — O. PRYM, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 3 II, S. 116—118. — E. H. STARLING, ebenda S. 228—230. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, II. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 32—39.

2) Vgl. W. SANDMEYER (Physiol. Inst. Marburg), Zeitschr. f. Biol. 1895, Bd. 31, S. 12. — INOUYE und T. J. SATO, Arch. f. Verdauungskr. 1911, Bd. 17, S. 185. — M. ADLER (Klin. Senator.), Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66, S. 302.

3) S. ROSENBERG, Pflügers Arch. 1898, Bd. 70, S. 371.

4) U. LOMBROSO (Turin), Arch. ital. de Biolog. 1904, Vol. 42, p. 336. — Pflügers Arch. 1906, Bd. 112, S. 531; Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 56, S. 357; 1908, Bd. 60, S. 99; Arch. di Fisiol. 1910, Vol. 8, p. 209.

5) R. FLECKSEDER (Labor. H. H. Meyer, Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 407.

6) P. C. P. JANSEN (physiol. Inst., Amsterdam), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 72, S. 158.

stoffwechsel reguliert, auch den Fettumsatz beherrscht[1]). Um diese Auffassung richtig zu beurteilen, muß man sich vor allem vergegenwärtigen, daß die totale Pankreasexstirpation ein sehr schwerer Eingriff ist, der einen unaufhaltsamen Marasmus zur Folge hat. Man wird sich also mit Recht fragen dürfen, ob, wenn in seinem Gefolge im Stoffwechsel alles »darunter und darüber geht«, es wirklich so merkwürdig ist, wenn auch die Fettverdauung in Unordnung gerät. MINKOWSKI sah bei Hunden, die nur einen unter die Bauchhaut verlagerten Pankreasrest besaßen, dessen Sekret sich durch eine Fistel nach außen entleerte, die Resorption des Fettes wenig beeinträchtigt, solange der Hund das Sekret auflecken konnte; wurde das Sekret dagegen aufgefangen, so machte sich alsbald eine Verschlechterung der Resorption geltend[2]). Vorderhand sehe ich keinen zwingenden Grund, dem inneren Sekret des Pankreas neben seiner den Zuckerstoffwechsel beherrschenden Aufgabe noch eine weitere analoge Kardinalfunktion in bezug auf den Fettstoffwechsel zuzuschreiben, da die Störungen des letzteren nach der Totalexstirpation einerseits durch den Ausfall des äußeren Sekretes, andrerseits aber durch den Umsturz im Organismus, den der schwere Pankreasdiabetes mit sich bringt, wie ich glaube, ausreichend erklärt werden.

Vielleicht ist Ihnen der Widerspruch nicht entgangen, der darin liegt, daß ich Ihnen zuerst sagte, das Zusammenwirken von Pankreas und Galle sei für den normalen Ablauf der Fettverdauung erforderlich, dann aber auseinandergesetzt habe, daß die Unterbindung der Pankreasausführungsgänge keine sehr merkliche Störung der Fettresorption zur Folge haben muß. Ich möchte aber doch glauben, daß dieser Widerspruch nur ein scheinbarer ist. Wenn unter normalen Verhältnissen sowohl Galle als Pankreas bei der Fettresorption mitwirken (— und dies kann nach den eindeutigen Chylusbeobachtungen von CL. BERNARD und DASTRE nicht bezweifelt werden —), so ist damit nicht gesagt, daß der Organismus nicht über vikariierende Einrichtungen verfügen kann, um den Ausfall des Pankreassekretes bis zu einem gewissen Grade zu kompensieren. So wissen wir, daß die Fettspaltung im Digestionstrakte sich nicht ausschließlich durch das Pankreassteapsin vollzieht, daß sich vielmehr auch Lipasen des Magensaftes, des Darmsaftes und der im Darm in ungeheuren Mengen anwesenden Mikroorganismen daran beteiligen können.

Aktivierung des Pankreassteapsins durch gallensaure Salze.

Wenn wir uns nun weiter bemühen, die Art, wie Pankreassekret und Galle die Fettverdauung beeinflussen, richtig zu verstehen, stoßen wir zunächst auf die wichtige Tatsache, daß das fettspaltende Ferment des Pankreas durch die Galle in seiner Wirkung mächtig verstärkt wird.

Die ersten Angaben über die verstärkende Wirkung der Galle auf das Pankreassteapsin dürften von M. NENCKI herrühren. Dieselben sind später von einer Anzahl von Beobachtern[3]) bestätigt worden. Die Tatsache als solche schien also festgelegt; dagegen war es nicht klargestellt, welchem Bestandteile der Galle diese charakteristische und für die physiologische Wirkung der Galle sicherlich bedeutsame Eigenschaft zukommt. Gegenüber den Angaben HEWLETTS, welcher dem Lezithin der Galle die wichtigste Rolle bei der Fettspaltung zuschreiben zu dürfen glaubte, vermochte ich gemeinsam mit JULIUS SCHÜTZ den Nachweis zu

---

[1]) Auch O. GROSS [(Klinik Steyrer, Greifswald), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 106)] nahm im Einklange mit LOMBROSO an, daß die Steatorrhoe bei Pankreaserkrankungen durch einen Ausfall der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse zustande kommt.

[2]) G. BURKHARDT (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. d. exper. Pathol. 1908, Bd. 58, S. 252; vgl. auch die Beobachtungen von ABELMANN u. a.

[3]) DASTRE 1891; KNAUTHE 1898; G. G. BRUNO 1899; BABKIN 1903; K. GLÄSSNER 1904; A. W. HEWLETT 1906; vgl. die **Literatur:** O. v. FÜRTH und J. SCHÜTZ, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 9, S. 28.

erbringen, daß die Wirkung (zum mindesten ihrer Hauptsache nach), an die gallensauren Salze (Glyko- und Taurocholsäure) und zwar an die Cholsäurekomponente derselben geknüpft ist. Trotzdem unsere Befunde für durchaus eindeutig gelten konnten, war es sicherlich dankenswert, daß R. MAGNUS[1]) weiterhin festgestellt hat, daß auch die Natronsalze synthetisch dargestellter Gallensäuren kräftig aktivieren.

Frage der komplexen Natur des Pankreassteapsins.

Es ergab sich aber nun weiterhin die Frage, wie dieser mächtige Effekt (— kann doch die fettspaltende Wirkung des Pankreassteapsins[2]) durch Zusatz einer geringen Gallenmenge unter Umständen um mehr als das Zehnfache verstärkt werden —) gedeutet werden sollte. Meine Schülerin HEDWIG DONATH, die ich veranlaßt hatte, sich mit der Frage näher zu befassen, hat dieselbe dahin beantwortet, daß es sich hier um die Überführung eines unwirksamen Zymogens oder Profermentes in ein wirksames Enzym handelt, eine Umwandlung, welche sich allmählich auch »spontan« vollziehen kann, durch die katalytische Wirkung der gallensauren Salze jedoch in hohem Grade beschleunigt wird. Es erscheint so leicht verständlich, warum Steapsinpräparate sich spontan derart verändern können, daß ihre direkte Wirksamkeit zu, ihre Aktivierbarkeit durch Cholsäure jedoch abnimmt. Auch erfolgt die Aktivierung des Pankreasfermentes durch cholsaure Salze derart, daß die Aktivität nur bis zu einer gewissen Grenze mit der Menge der angewandten Cholsäure zunimmt; von dieser Grenze angefangen bewirkt ein weiterer Zusatz von Cholsäure keine Steigerung der Wirksamkeit[3]). Diese Befunde erhalten durch den Umstand ein allgemeineres Interesse, daß von vielen Seiten her auf gewisse Analogien hingewiesen worden ist, welche die Fermente mit den Toxinen aufweisen. Es ist insbesondere auch die Vermutung geäußert worden, daß die Enzyme, ebenso wie die letzteren, aus zwei Komponenten, einem thermostabilen »Ambozeptor« und einem thermolabilen »Komplement« zusammengesetzt sein könnten. Beobachtungen, wie diejenigen H. DONATHS, welche durch Erwärmen auf etwa 60° inaktiviertes Pankreassteapsin durch ein im normalen Pferdeserum enthaltenes thermolabiles Agens teilweise zu reaktivieren vermochte, lassen eine komplexe Natur des Pankreassteapsins immerhin als möglich erscheinen. Ich möchte es jedoch nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß Erscheinungen dieser und ähnlicher Art ganz ebenso gut mit den Vorstellungen VIKTOR HENRIS vereinbar sind, der auf Grund ultramikroskopischer Beobachtungen eine Erklärung von »Komplementwirkungen« aus rein physikalischen Faktoren in den Bereich der Möglichkeit gerückt hat[4]).

Worauf beruht die aktivierende Wirkung der Gallensäuren auf die Fettspaltung?

Um die merkwürdige aktivierende Wirkung der gallensauren Salze auf die Fettspaltung zu erklären, sind, außer der erwähnten »Coenzym«-Hypothese noch zahlreiche andere Faktoren ins Feld geführt worden. Man hat gemeint, daß etwa eine Förderung der Emulgierung die Hauptsache sei, derart daß größere Fettmengen mit der Lipase in Be-

---

1) R. MAGNUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 376; vgl. auch: E. F. TERROINE (Labor. des Collège de France), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 440.

2) **Literatur über Pankreas- und Darmsteapsin:** Oppenheimers Ferm. 5. Aufl. 1924, S. 466—486.

3) H. DONATH, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 390; ausgeführt unter Leitung von O. v. FÜRTH. Vgl. auch: O. ROSENHEIM, Journ. of Physiol. Bd. 40, Proc. Physiol. Soc. 1910; (Trennung der Pankreaslipase von ihrem Coenzyme.). Vgl. auch UMEDA, Biochem. Journ. 1915, Vol. 9, p. 38. — Nach MLLE DE JONGE (Arch. Néerland. de Physiol. 1917, Vol. 1, p. 182) soll die aktivierende Wirkung der gallensauren Salze auf die Pankreaslipase sonderbarer Weise im Laufe der Zeit rhythmisch zu- und abnehmen, derart, daß bei graphischer Darstellung die Kurve einen sinusoidalen Verlauf aufweist. — Nach J. A. SHAW-MACKENZIE (Journ. of Physiol. 1915, Vol 49, p. 216) steigert Zusatz von Blutserum die Lipasewirkung; ebenso auch Zusatz von Lipase, die durch Erhitzen auf 60° inaktiviert worden ist (Coenzym??)

4) V. HENRI, Physiologenkongreß, Heidelberg, Aug. 1907, Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 477.

rührung treten[1]). Immerhin sehr interessant ist die Tatsache, daß Zusatz von Galle zu Neutralfetten oder zu Fettsäuren ihre Diffusionsgeschwindigkeit gerade so wie ihre Resorption durch den Darm steigert[2]). Eine derartige Resorptionssteigerung kann bei Tieren (und zwar mit Desoxycholsäure noch besser als mit Cholsäure) augenfällig demonstriert werden. Bei Kaninchen, die an sich keine Verdauungslipämie aufweisen, kann eine solche erzeugt werden, wenn man gleichzeitig mit Fett Natriumdesoxycholat zuführt; bei Cholesterinfettnahrung steigt der Cholesteringehalt des Serums erheblich an[3]). — Als ein sicherlich bedeutsamer Faktor ergibt sich weiterhin das ausgesprochene Lösungsvermögen der Galle gegenüber höheren Fettsäuren und Lipoiden aller Art. Wird z. B. eine milchig getrübte Lezithinsuspension mit einer Lösung gallensaurer Salze versetzt, so wird die Flüssigkeit sogleich klar und man sieht bei ultramikroskopischer Beobachtung die suspendierten Teilchen aus dem Gesichtsfelde verschwinden[4]). Die in der Galle enthaltene Kombination von gallensauren Salzen, Lezithin, Cholesterin und Muzin bildet gemeinsam mit den Seifen ein physikalisch-chemisches System, in dem (wie wir aus den Untersuchungen von MOORE und ROCKWOOD, PFLÜGER und ROSSI[5]) erfahren haben), Fettsäuren in so weitem Umfange löslich sind, daß tatsächlich die größten Mengen davon, die unter physiologischen Bedingungen in Betracht kommen, in wasserlösliche Form übergeführt werden. Es ist dies um so wesentlicher, als auch Seifen im Darminhalte unter Einwirkung der Kohlensäure sehr leicht einer hydrolytischen Dissoziation anheimfallen, derart, daß selbst bei Gegenwart beträchtlicher Mengen von Natriumkarbonat Fettsäuren in freiem Zustande vorhanden sein können[6]). Ob neben diesem wichtigen Umstande auch die (früher hoch eingeschätzte) Begünstigung der Emulsionsbildung durch das in der Galle enthaltene Alkali, sowie die Herabsetzung der Oberflächenspannung des Darminhaltes durch die gallensauren Salze[7]), oder ob endlich eine durch die Galle verursachte Steigerung der resorptiven Aktivität der Darmepithelzellen in Betracht kommt, möge dahin gestellt bleiben.

WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ[8]) wollen derartige Erscheinungen, die nicht so spezifisch[9]) für die Pankreaslipase sind, als man früher wohl angenommen hat, rein aus adsorptiven Wirkungen erklären: Die Gallensäuren sollen einfach durch Herbeiführung kolloider Niederschläge mit den Proteinen wirken, an die dann Lipase einerseits, Fette andrerseits adsorbiert werden. — In ähnlicher Weise wie Gallensäuren können auch Kalksalze fördernd auf die Fettspaltung wirken: auch hier

---

[1]) B. C. P. JENSEN, Nederl. Tijdsch. v. Geneesk. 1913, Vol. II, p. 711, Malys Jahresber. 1913, Bd. 43, S. 426.

[2]) ALMA NEILL (Urbana), Amer. Journ. of Physiol. 1921, Vol. 57, p. 478. — RONAS Ber. Bd. 11, S. 9.

[3]) R. SCHÖNHEIMER, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 258.

[4]) KALABOUKOFF et TERROINE, Compt. rend. Soc. de Biol. 1909. Vol. 66, p. 176.

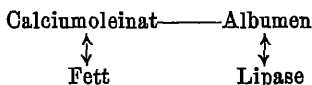
[5]) G. ROSSI, (Labor. G. Fano, Florenz), Arch. di Fisiol. 1907, Vol. 4, p. 429, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 811.

[6]) G. ROSSI l. c.

[7]) Vgl. G. BILLARD, Compt. rend. Soc. de Biol. 1906, Vol. 61, S. 323.

[8]) WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ und MEMMEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 125, S. 93 und 132 und Bd. 129, S. 1.

[9]) Gallensäuren (insbesondere Desoxycholsäure) fördern auch die autolytische Fettspaltung in der Leber (IKOMA, SHODA, Tokyo, Journ. of Biochem. 1926, Vol. 6, p. 383, 395).

soll es sich in ganz analoger Weise um Bildung eines »komplexen Adsorbates« nach dem Typus

handeln. Dadurch soll die Einwirkung der Lipase auf das Fett erleichtert werden[1]).

Fermentsynthese infolge reversibler Fermentwirkung der Lipase.

Die Fermentkinetik der Pankreaslipase ist von vielen Seiten her eingehend studiert worden[2]): doch muß ich es mir versagen, auf diesen in die Interessensphäre der physikalischen Chemie fallenden Gegenstand hier näher einzugehen. Nur auf einen Punkt möchte ich, seines besonderen physiologischen Interesses wegen, noch hinweisen, nämlich auf die Tatsache, daß die bei der Verdauung tätigen Lipasen des Pankreas- und Darmsaftes nicht nur befähigt sind, Fett in Glyzerin und Fettsäuren zu zerlegen, sondern auch umgekehrt eine Fettsynthese aus seinen Komponenten zu vollziehen vermögen. Wir haben es hier mit einer typischen reversiblen Fermentwirkung Glyzerin + Fettsäuren $\rightleftarrows$ Neutralfett zu tun, welche, je nach Umständen, in der einen oder andern Richtung verlaufen kann und welche die Annahme, daß das im Darmlumen gespaltene Fett in der Darmwand von neuem synthetisch aufgebaut wird, unserm Verständnisse näher rückt[3]). Ebenso wie die Fettspaltung, wird auch die fermentative Fettsythese durch gallensaure Salze aktiviert[4]).

Fettspaltung im Darme bei Ausfall des Pankreassekretes.

Da, wie wir gesehen haben, den neueren Anschauungen entsprechend, die Resorption des Fettes sich, zum mindesten seiner Hauptmenge nach, erst nach erfolgter Spaltung vollziehen dürfte, diese letztere aber durch die Galle mächtig verstärkt wird, schien die gestörte Fettresorption nach Ausfall der Galle und des Pankreassaftes auf den ersten Blick ausreichend erklärt zu sein. Bei näherem Zusehen wurde aber diese Erklärung durch die Tatsache scheinbar umgeworfen, daß auch in diesem Falle das mit den Fäces reichlich eliminierte Fett nicht etwa, (wie man erwarten könnte), intaktes Neutralfett ist, vielmehr nahezu vollständig in seine Kompo-

---

[1]) Die Emulgierung halten WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ nicht für wesentlich; — aber je schneller die Lipase wirkt, desto schneller bildet sich eine Emulsion. — In Glyzerinlösung ist Lipase viel besser haltbar als in Wasser. — Die Pankreaslipase ist nicht spezifisch, insofern sie sowohl auf Olivenöl, als auch auf Triazetin und Buttersäureester einwirkt. — Um quantitative Vergleiche zu ermöglichen wurden Versuche angesetzt; z. B. nach dem Typus: 10 ccm Enzymlösung + 2,5 cm Olivenöl + 0,5 cm NH_3—NH_4Cl—Puffermischung + 0,5 cm Albuminlösung. — Als Lipaseneinheit wurde jene Enzymmenge bezeichnet, welche bei 30° innerhalb 24 Stunden 1/4 des vorhandenen Olivenöles zu spalten vermochte.

Die Darstellung der Pankreaslipase aus einer größeren Menge frischen Drüsenmateriales wurde derart vorgenommen, daß zunächst ein Azetondauerpräparat gewonnen worden ist. Dieses wurde mit Glyzerin extrahiert, das Ungelöste mit der Zentrifuge abgetrennt, sodann das Ferment mit Tonerde adsorbiert. Es wurde mit Hilfe einer glyzerinhaltigen Alkaliphosphatlösung eluiert, dann neuerlich mit Kaolin adsorbiert und mit ammoniakhaltiger Phosphatlösung eluiert. Zum Schlusse wurde noch einmal mit Tristearin oder Cholesterin adsorbiert und das Fett in Benzol gelöst. Es ist so gelungen, die Lipase auf das 300fache zu konzentrieren.

[2]) KASTLE und LÖWENHART, H. ENGEL, J. LEWKOWITSCH und J. J. R. MACLEOD, TAYLOR, A. KANITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 482. — E. F. TERROINE, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 404 u. a. Vgl. die Literatur. Vgl. auch: O. ROSENHEIM und Mitarbeiter, Journ. of Physiol. Vol. 40, Proceed. Physiol. Soc. 1910.

[3]) HANRIOT, J. H. KASTLE und A. S. LÖWENHART, O. MOHR, H. POTTEVIN (Ann. Inst. Pasteur) 1906, Bd. 22, S. 901. — H. DONATH (l. c.), A. E. TAYLOR, Journ. of biol. Chem. 1906, 1907, Bd. 2, S. 87. — W. DIETZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 279.

[4]) A. HAMSIK (čech. Univ., Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59, S. 1; 1910, Bd. 65, S. 232; 1911, Bd. 71, S. 238.

nenten gespalten erscheint. Es hat dies auf die Vorstellungen über das Wesen der Fettresorption in um so höherem Grade verwirrend gewirkt, als man dabei übersehen hat, daß es nicht nur darauf ankommt, ob das Fett im Digestionstrakte überhaupt gespalten wird, sondern ob es am rechten Orte, nämlich in den oberen Darmpartien, der Spaltung anheimfällt. Geschieht dies (— und dies ist bei fehlender Pankreassekretion anscheinend der Fall —) durch Vermittlung von Mikroorganismen erst in den unteren Intestinalsegmenten, so ist es offenbar zu spät und der Darm vermag mit den Spaltungsprodukten eben nichts mehr anzufangen.

Angesichts des Umstandes, daß die Resorption des Fettes in viel höherem Grade gestört erscheint, wenn der Zufluß sowohl der Galle als auch des Pankreassaftes sistiert ist, als wenn dieser allein ausfällt, ist es wichtig, festzustellen, daß die Galle nicht nur auf die Lipase des Pankreassaftes, sondern auch auf diejenige des reinen Darmsaftes in hohem Grade aktivierend wirkt.

Lipämie.

Wir wollen nunmehr einen Schritt weitergehen und uns klar machen, auf welchem Wege das Fett in die Blutbahn gelangt und in welcher Form wir das vom Darme aus aufgenommene Fett im Blute antreffen.

Resorptionswege des Fettes.

Daß ein Teil des Fettes den Weg über die Lymphbahnen und den Ductus thoracicus einschlägt, lehrt schon die unmittelbare anatomische Betrachtung eines nach einer fettreichen Mahlzeit getöteten Tieres. Manche Beobachtungen, wie z. B. diejenigen von MUNK und ROSENSTEIN an einem Mädchen mit Thoracicusfistel, sprechen auch dafür, daß unter Umständen sogar die Hauptmenge des Fettes diesen Weg einschlägt. Ein Teil des Fettes gelangt aber zweifellos direkt in die Blutbahn. J. MUNK und FRIEDENTHAL sahen nach Unterbindung des Ductus thoracicus und reichlichem Genusse fettreicher Nahrung (Sahne) den Fettgehalt des Blutes zuweilen auf das sechsfache der Norm ansteigen, derart, daß das (durch Ammoniumoxalat ungerinnbar gemachte) Blut sich beim Stehen mit einer dicken Rahmschicht bedeckte. Von besonderer Bedeutung für die Frage der Resorptionswege des Nahrungsfettes scheint mir jedoch eine zu wenig beachtete Untersuchung aus dem Laboratorium Bottazzis[1]) in Neapel zu sein, bei der im Zustande der Fettverdauung befindlichen Tieren zwei Blutproben gleichzeitig aus Pfortader und Halsvene entnommen und in bezug auf ihren Fettgehalt verglichen wurden. Würde sich wirklich der Hauptstrom des Fettes aus dem Ductus thoracicus in die Vena jugularis ergießen, so müßte der Fettgehalt im Blute dieser letzteren selbstverständlich immer den Fettgehalt des Pfortaderblutes übertreffen; tatsächlich ist aber das Gegenteil beobachtet worden. Auch hat man in der Thoracicuslymphe, die während der Resorption einer bestimmten Fettmenge gesammelt worden war, nicht mehr als 60 % der aus dem Darme verschwundenen Fettmenge nachzuweisen vermocht. H. J. HAMBURGER[2]) hat sich davon überzeugt, daß die Seifenresorption aus Dünndarmschlingen des Hundes auch nach Unterbindung der sichtbaren Lymphgefäße vor sich geht.

Nach IVAR BANG[3]) werden zum mindesten hohe Fettsäuren nur zum geringsten Teile auf dem Lymphwege, hauptsächlich aber auf dem Blut-

[1]) G. D. ERRICO (Labor. Bottazzi), Arch. di Fisiol. 1908, Vol. 4.
[2]) H. J. HAMBURGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 554.
[3]) I. BANG, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 91.

wege resorbiert. Eine Untersuchung aus Tangls Institute[1]) wiederum hat zum gegenteiligen Schlusse geführt, daß die Fettresorption nur durch die Chyluswege erfolge und daß die Annahme einer Resorption durch die Blutkapillaren ganz überflüssig sei. Sie sehen also: eine Häufung von Widersprüchen! Falls Sie meine persönliche Ansicht interessiert, bin ich ganz überzeugt davon, daß die Fettresorption auf beiden Wegen, also sowohl auf dem Wege der Chylusbahnen als auch der Blutkapillaren in der Darmschleimhaut erfolgt.

Hämokonien.

In welcher Form tritt nun das resorbierte Fett im Blute auf? Nach reichlicher Fettnahrung erscheint das Plasma, ebenso wie das aus dem geronnenen Blute ausgepreßte Serum, milchig; auch können sich beim Stehen an der Oberfläche die Fettkügelchen zu einer rahmartigen Schicht ansammeln. KREIDL und NEUMANN[2]) haben bei ultramikroskopischer Untersuchung des Blutes zur Zeit der Fettresorption im Dunkelfelde das Auftreten von zahlreichen, glänzenden, feinsten Körnchen (»Hämokonien«) beobachtet, die man im Blute nüchterner oder fettfrei ernährter Menschen vermißt hat. Werden derartige Blutuntersuchungen mit kurzen Pausen nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit wiederholt und die Mengen der im Gesichtsfelde befindlichen Teilchen dabei geschätzt, so sieht man eine allmähliche Zunahme der Fetteilchen; und, nachdem ein Maximum erreicht ist, läßt sich die allmähliche Abnahme verfolgen. Etwa 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit ist das Serum gesunder Menschen klar und frei von Hämokonien. Bei Katzen und Kaninchen ist der Höhepunkt der Resorption etwa nach 4 Stunden erreicht, bei Menschen nach etwa 6 Stunden[3]). Die Hämokonien scheinen ausschließlich jenem Anteile des Fettes anzugehören, welcher auf dem Wege des Ductus thoracicus in das Blut gelangt. Eine Auflösung derselben im Blute dürfte nicht erfolgen. Dieselben verschwinden anscheinend aus der Blutbahn, indem sie die Kapillarwände durchwandern und, ähnlich wie andre suspendierte Partikelchen, von den Organen, insbesondere von der Leber, der Milz und dem Knochenmarke in korpuskulärer Form in gewissen Zellgruppen aufgenommen werden[4]). Aber selbst bei Lipämie findet sich keine Fettzunahme in den Erythrozyten, vielmehr nur im Plasma[5]).

Maskierung des Fettes im Blute.

Erfahrungen andrer Art belehren uns jedoch darüber, daß beim Verschwinden des Fettes aus dem Blute auch Vorgänge von ganz anderer Natur in Betracht kommen. W. CONNSTEIN und MICHAELIS hatten die Existenz einer lipolytischen Funktion des Blutes behauptet. Wird nämlich eine Fettemulsion zu Blut hinzugefügt und Luft durchgeleitet, so beobachtet man eine erhebliche Abnahme des Ätherextraktes. Daß ein von HANRIOT im Blute nachgewiesenes esterspaltenes Ferment mit dem Verschwinden des Fettes aus dem Blute nicht das geringste zu tun hat, ist schon von ARTHUS, sowie von DOYON und MOREL auf Grund exakter Untersuchungen nachgewiesen worden. Die letztgenannten ver-

---

1) A. v. FEKETE, Pflügers Arch. 1911, Bd. 139, S. 211.

2) A. NEUMANN, Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21; Wiener klin. Wochenschr. 1907. — A. KREIDL und A. NEUMANN, Sitzungsber. der Wiener Akad. Mathem. Naturw. Klasse, Februar 1911, Bd. 120 III.

3) A. KREIDL und A. NEUMANN l. c. — E. NEISSER und H. BRÄUNING (Stettin), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 4, S. 747.

4) S. BONDI und A. NEUMANN, Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 734. — E. NOBEL (Labor. S. Exner, Wien), Arch. f. Physiol. 1910, Bd. 134, S. 436. — J. LEVA (Berlin), Berliner klin. Wochenschr. 1909, S. 961.

5) IWATSU (Osaka), Pflügers Arch. 1926, Bd. 214, S. 295.

mochten zu zeigen, daß die Abnahme des Ätherextraktes aus fetthaltigem Blute nicht etwa mit einer Spaltung der Fette in Fettsäuren und Glyzerin Hand in Hand geht[1]).

Weitere Untersuchungen, unter denen diejenigen von MANSFELD[2]) in Budapest im Vordergrunde stehen, haben nun die unerwartete Tatsache zutage gefördert, daß es sich bei dem rätselhaften Verschwinden des Fettes aus dem Blute (— wenn wir von der vorerwähnten Auswanderung der Hämokonien aus der Blutbahn heraus durch die Kapillarwände in die Organzellen absehen —) weder um einen Spaltungs- noch um einen Zerstörungsvorgang, vielmehr um eine Maskierung handelt. Ich erwähnte schon früher, daß Fett in Berührung mit Albumin (wie in Fanos Laboratorium festgestellt worden ist) sich dem Nachweis durch Osmiumsäure entziehen kann. Aus den Untersuchungen MANSFELDS geht nun hervor, daß das resorbierte Fett im Blute zum Teile irgend eine Art von Bindung mit dem Eiweiß eingeht, durch die es in Äther unlöslich wird. Man hat demnach im Blute zwischen freiem und gebundenem Fette zu unterscheiden. Nur das freie Fett dürfte befähigt sein, die Kapillarwände zu passieren und in die Organe zu gelangen. Möglicherweise spielen bei dem scheinbaren Verschwinden des Fettes im Blute auch Umwandlungen von Lipoiden eine gewisse Rolle[3]).

Beziehung der Fettmaskierung zu Verfettungsvorgängen.

Daß grobe Eingriffe, wie Hitzekoagulation, Alkoholeinwirkung oder Pepsinverdauung die zarten Bande zwischen Fette und Eiweiß (die wir uns wohl eher als physikalische, denn als chemische vorstellen müssen)[4]), zu sprengen befähigt sind, ist eigentlich selbstverständlich. MANSFELD ist jedoch der Meinung, daß auch Veränderungen feinerer Art diese Bindung zu lösen vermögen und daß die Verfettungs- und Fettwanderungsvorgänge bei pathologischen Zuständen (z. B. Phosphor- und Säurevergiftung, Hunger u. dgl.) damit in unmittelbarem Zusammenhange stehen. Da Infusion verdünnter Milchsäure das im Blute an Eiweiß gebundene Fett unter Umständen frei macht und es befähigt, die Kapillarwände zu durchwandern, hält sich MANSFELD für berechtigt, die Verfettungsvorgänge bei der Phosphorvergiftung mit der Milchsäureanhäufung im Blute in Zusammenhang zu bringen. Eine solche Annahme würde nun allerdings erst dann berechtigt erscheinen, wenn durch genaue quantitative Versuche bewiesen wäre, daß jene Milchsäuremengen, die sich bei der Phosphorvergiftung im Blute anhäufen, wirklich, trotzdem sie durch das Blutalkali doch sicherlich sogleich neutralisiert werden, genügen, um die Fetteiweißverbindungen des Blutes zu lösen. Solange dieser Beweis nicht erbracht ist, bleibt die Tatsache, daß sich bei Phosphorvergiftung das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Blutfette zugunsten des ersteren verschiebt, auch vielen andern Deutungen zugänglich.

---

1) CONNSTEIN und MICHAELIS, HAMBURGER, WEIGERT, ARTHUS, DOYON und MOREL, vgl. die **Literatur:** W. CONNSTEIN Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3 I, S. 210—223. Vgl. auch die Angaben von P. RONA und L. MICHAELIS (Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 31, S. 345) über das Vorkommen eines tributyrinspaltenden Fermentes im Blute.

2) G. MANSFELD (Pharmakol. Inst., Budapest), Magyar Orvosi Arch. Bd. 9, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1908, S. 84; Pflügers Arch. 1909, Bd. 129, S. 46, 63.

3) L. BERCZELLER (Labor. F. Tangl, Budapest), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 193.

4) BOGGS und MORRIS (Journ. exper. Med. 1909, Bd. 11, S. 563, welche bei Tieren nach wiederholten Aderlässen eine erhebliche Lipämie beobachtet haben, fanden, daß das milchige Serum durch Schütteln mit Äther nicht geklärt werde, wohl aber wenn man Ammoniumoxalat hinzufügt. Es würde einer besonderen Untersuchung bedürfen, um festzustellen, ob dabei die Entkalkung das Wesentliche sei und ob es sich nicht vielmehr um irgendeine Verschiebung des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes handelt.

Pathologische Lipämien.

Es leitet uns dies zu den pathologischen Lipämien[1]) hinüber. Wir kennen eine ganze Anzahl pathologischer Zustände, bei denen sich oft eine abnorme Fettanhäufung im Blute findet; so ist dies insbesondere beim Hungerzustande, bei den verschiedenen Formen von Anämien und Kachexien, beim Diabetes (und zwar sowohl bei der schweren menschlichen Zuckerkrankheit, als auch beim experimentellen Pankreas- und Phloridzindiabetes), beim chronischen Alkoholismus und protrahierten Narkosen, bei der Vergiftung mit Phosphor und manchen andern Giften der Fall. Auch bei Luetikern findet sich meist ein gewisser Grad von Lipämie, und zwar vom Zeitpunkte angefangen, wo die Lues auf den ganzen Körper übergreift[2]).

Es ist heute wohl noch kaum möglich, diese verschiedenen Lipämien unter einheitlichen Gesichtspunkten zu betrachten. Wir wollen aber zum mindesten versuchen, uns eine Reihe physiologischer Momente klar zu machen, welche hier in Betracht kommen können.

Lipämie infolge Mobilisierung der Fettdepots.

Als ein sehr wesentliches Moment bei vielen dieser Lipämien erscheint sicherlich eine Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus, welche es ihm ermöglicht, im Bedarfsfalle, also insbesondere im Hungerzustande, seine Fettvorräte zu mobilisieren. Die Bedeutung dieser Fettmobilisierung, welche im Schwinden der Fettanhäufungen anatomisch zum Ausdruck kommt, wird ohne weiteres klar, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der Körper im protrahierten Hunger, sobald die Glykogenbestände aufgebraucht sind, etwa neun Zehntel seines Energiebedarfes durch Fettverbrennung deckt. Damit aber diese möglich werde, muß das Fett sich auf die Wanderung begeben. Als das nächste Ziel derselben erscheint vielfach die Leber, die wir bei vielen pathologischen Vorgängen im Zustande der Fettüberfüllung finden; (so z. B. in typischer Weise bei pankreasdiabetischen Hunden). Dabei macht sich ein gewisser Antagonismus zwischen Glykogen und Fett geltend derart, daß der durch den Glykogenschwund verfügbar gewordene Platz durch Fett ausgefüllt wird. Ich werde später, wenn von der fettigen Degeneration im Zusammenhange die Rede sein wird, noch einmal auf diese Dinge zurückkommen. Das klassische Beispiel für diese Art von Fettmobilisierung ist die von MIESCHER beobachtete Lipämie der (bei ihrer Wanderung hungernden) Rheinlachse. Beim hungernden Säugetiere fällt der Zeitpunkt des Eintrittes der Lipämie vielleicht mit dem Momente zusammen wo die Kohlehydratvorräte aufgebraucht sind[3]). Von der diabetischen Lipämie war schon früher (Vorl. 58) die Rede.

Diabetische Lipämie.

Ich vermag nicht einzusehen, weswegen man nicht auch für die Lipämie beim Phloridzindiabetes, nach Pankreasexstirpation[4]), sowie beim protrahierten Coma diabeticum[5]) eine Mobilisierung der Fettdepots annehmen sollte. Das Coma diabeticum scheint in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Lipämie einherzugehen, wobei der Fettgehalt des Blutes eine exorbitante Höhe (20% und darüber)

---

[1]) **Literatur über Lipämien:** L. F. MEYER, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 440—453.

[2]) BAUER und SKUTEZKY, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Bd. 26, S. 831.

[3]) FR. N. SCHULZ, Pflügers Arch. 1897, Bd. 65, S. 299. — L. DADDI (Labor. W. Aducco), Lo Sperimentale 1898, Vol. 52, p. 43.

[4]) L. LATTES (Turin), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 66, S. 132 und frühere Arbeiter.

[5]) L. SCHWARZ (Prag), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 76, S. 233. — G. KLEMPERER und F. UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61, S. 145; 1908, Bd. 65, S. 340.

erreichen kann, derart, daß das Blut das Aussehen von Milchschokolade annimmt und daß man mit dem Augenspiegel das milchige Aussehen der Netzhautgefäße direkt zu erkennen vermag. Nach G. KLEMPERER soll es sich nun in solchen Fällen nicht sowohl um eine Lipämie als um Lipoidämie handeln, insofern der größte Teil des Ätherextraktes nicht aus Fett, vielmehr aus Cholesterin und Lezithin besteht; die diabetische Lipämie würde demnach nicht sowohl eine Mobilisierung der Fettdepots, als eine solche der Zellipoide und einen vermehrten Zellabbau bedeuten[1]. Andere Beobachter haben dies lange nicht so schroff formuliert. Auch ist es mir mehr als zweifelhaft, ob eine Fettanhäufung von einem halben Kilogramm und darüber, wie sie MAGNUS-LEVY für das kreisende Blut bei manchen Komafällen berechnet hat[2], denn wirklich auf die Lipoide zerfallener Zellen bezogen werden dürfe. Da wir allen Grund haben, das Auftreten der Azetonkörper mit einer Umsetzung des neutralen Fettes in Zusammenhang zu bringen, scheint es mir denn doch sehr naheliegend, die gleichzeitige Lipämie auf dieselbe Grundursache zurückzuführen. Daß dabei auch Organzellen zerfallen und ihre Lipoide in Zirkulation gelangen, soll sicherlich nicht bezweifelt werden.

Lipämie nach Narkose.

Gegen REICHERS Auffassung, derzufolge es sich auch bei der Lipämie, die zuweilen im Anschlusse an eine protrahierte Narkose beobachtet wird, um eine derartige Ausschwemmung von Lipoiden aus den Zellen (infolge Übertrittes von Fettlösungsmitteln in das Blut) handelt, spricht die Tatsache, daß auch nach Morphiumnarkose, wo doch von einer derartigen Ausschwemmung gar keine Rede sein kann, die Lipämie unter Umständen auftritt[3].

Austritt des Fettes aus der Blutbahn.

Bei einigem Nachdenken muß man sich übrigens sagen, daß der vermehrte Übertritt von Fett in die Blutbahn die pathologischen Lipämien sicherlich nicht ausreichend erklärt. Wollen Sie beachten, daß auch die größte Fettanhäufung im Blute, wie sie nach Aufnahme fettreicher Nahrung vorkommt, unter normalen Verhältnissen im Verlaufe weniger Stunden verschwindet, indem das Fett die Blutbahn verläßt. Von der Aufnahme der Hämokonien durch Organzellen war schon früher die Rede; doch wird man vermuten dürfen, daß ein Teil des Fettes auch in gelöster Form die Kapillarwände passiert. Eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung des aus der Blutbahn austretenden Fettes spielt sicherlich die Leber[4]. Beobachtungen, die K. GLÄSSNER und G. SINGER an Gallenfisteltieren ausgeführt haben, belehren uns darüber, daß das Nahrungsfett durch das Blut der Leber zugeführt, dort kurze Zeit festgehalten und zum Teil auch in die Galle ausgeschieden werden kann[5]. Wenn wir nun sehen, daß sich bei pathologischer Lipämie gewaltige Fettmengen dauernd im Blute anhäufen, werden wir logischerweise den Schluß ziehen müssen, daß der Austritt des Fettes aus der Blutbahn aus irgendeinem Grunde behindert ist. Für die Auffassung, daß etwa den parenchymatösen Organen infolge einer Abnahme ihres Oxydationsvermögens die Fähigkeit abhanden gekommen sei, Fett in normaler Weise zu verbrennen, liegt nicht der geringste Anhaltspunkt vor. Wie MAGNUS-LEVY mit Recht betont, kommt man ohne die Annahme einer Erschwerung des Fettaustrittes aus den Kapillaren nicht aus, sei es, daß man dabei eine veränderte Durchlässigkeit der Kapillarwand im Auge hat, oder aber an ein verzögertes Eintreten jener Veränderungen chemischer oder physikalischer Natur denkt, welche das Fett eben

---

1) G. KLEMPERER. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 2373.
2) A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, Handb. d Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 464.
3) Vgl. A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, l. c. S. 463.
4) F. RAMOND, Journ. de Physiol. 1905, Bd. 7, S. 245.
5) K. GLÄSSNER und G. SINGER (Labor. E. Freund, Wien), Med. Klinik 1909, Nr. 51.

erfahren muß, um die Kapillarwand passieren zu können[1]. Welcher Art diese Veränderungen sind, vermögen wir heute nicht zu sagen.

Ich möchte hier die Frage kurz berühren, unter welchen Bedingungen Fett aus dem Blute in den Harn übergehen kann. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei Fettanhäufung im Blute kleine Mengen davon in den Harn übertreten können[2]. Durch Infusion von Rahm in eine Vene ist es beim Hunde gelungen, gleichzeitig Lipurie und Albuminurie zu erzeugen, wobei das Fett als haltbare staubförmige Emulsion im Harne auftrat[3]. Ein massenhaftes Vorkommen von Fett im Harne (»Chylurie«) wird aber, wie aus neueren Untersuchungen[4] unzweifelhaft hervorgeht, nur dann beobachtet, wenn eine abnorme Verbindung zwischen Chylusgefäßen und den Harnwegen besteht.

Fötale Lipämie.

Eine interessante Form von Lipämie ist ferner von A. KREIDL und seinen Mitarbeitern bei Meerschweinchenföten beobachtet worden. Es hat sich gezeigt, daß das Blut reifer Meerschweinchenföten mit ultramikroskopischen Fetteilchen überladen ist. Das Vorkommen derselben steht in keiner Beziehung zu dem Gehalte des mütterlichen Blutes an korpuskulärem Fett; auch läßt die Plazenta weder das im mütterlichen Blute kreisende korpuskuläre Fett zum Fötus gelangen, noch umgekehrt. Da aber der Fötus seinen Fettbedarf schließlich doch vom Muttertiere bezieht, muß man wohl annehmen, daß die Komponenten des Fettes (Fettsäuren und Glyzerin) in gelöster Form im mütterlichen Blute enthalten sind, von der Plazenta zu Fett synthetisiert und als solches an den Fötus abgegeben werden. Die Plazenta scheint also in diesem Falle eine ähnliche Funktion zu erfüllen, wie sie sonst der sezernierenden Milchdrüse zufällt[5]. Beim Menschen ist während der Schwangerschaft eine Anreicherung des Blutes mit fettartigen Substanzen (insbesondere Cholesterinverbindungen und Neutralfett) bemerkbar[6] (s. o. Vorl. 32, S. 455). Der Lipoidgehalt der Plazenta ist bei Frühgraviden am höchsten und nimmt im Verlauf der Schwangerschaft ab[7].

Merkwürdige Verhältnisse der Fettwanderung bestehen bei manchen Fischen, so beim Torpedo, wo nach REACH das Weibchen während der Gravidität keine Nahrung zu sich nimmt und das in der Leber reichlich angehäufte Reservefett in den Dotter übergeht, um den Embryonen als wichtigste Energiequelle zu dienen[8].

Mastlipämie.

Bei Erörterung der verschiedenen Formen von Lipämie darf schließlich die Mastlipämie nicht vergessen werden, wie sie z. B. bei Gänsen nach Kohlehydratmästung und bei fettreicher Nahrung zuweilen beobachtet worden ist[9]. Man könnte sich vielleicht vorstellen, daß, wenn der Übergang von Kohlehydrat in Fett in allzu großem Maße erfolgt, die Fettdepots derart überfüllt sind, daß sie schließlich kein Fett mehr aufzunehmen vermögen und dieses sich demnach im Blute anhäuft. Mag sein, daß auch die Lipämie bei manchen fettleibigen Alkoholikern auf dieselbe Grundursache zurückgeführt werden kann.

---

1) A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, l. c. S. 465.

2) B. SCHÖNDORFF (Physiol. Inst., Bonn), Pflügers Arch. 1907, Bd. 117, S. 291; vgl. dort die **Literatur.**

3) A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, l. c. S. 469.

4) CARTER, FRANZ und STEYSKAL, MAGNUS-LEVY; vgl. die **Literatur:** A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, l. c. S. 469—470.

5) OSHIMA (unter Leitung von A. KREIDL, Wien), Zentralbl. f. Physiol 1907, Bd. 21, Nr. 10. — A. KREIDL und H. DONATH, Ebenda 1910, Bd. 24, Nr. 1.

6) E. HERRMANN und J. NEUMANN (Labor. S. Fränkel, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12 und Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, S. 47.

7) B. BIENENFELD (Labor. S. Fränkel und Klinik F. Schauta, Wien), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, S. 245 und Monatsschr. f. Geburtsh. 1912, Bd. 36, S. 158.

8) F. REACH (unter Mitwirkung von V. WIDAKOWICH), (Labor. A. Durig, Wien). Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 128.

9) BLEIBTREU, Pflügers Arch. 1901, Bd. 85, S. 345.

LXIV. Vorlesung.

Fettstoffwechsel, Fettsucht und Fettmast.

Wir wollen nunmehr, nachdem wir uns zurecht gelegt haben, wie das Nahrungsfett vom Darme her aufgenommen wird, in den Blutstrom gelangt und sich mit diesem im Körper verteilt, uns einigermaßen klarzumachen versuchen, wie das im Organismus aufgestapelte Fett im Stoffwechsel umgesetzt wird.

Wir wollen dabei zunächst von der Tatsache ausgehen, daß das Fett eine wichtige Energiequelle bedeutet, die geeignet ist, den Umsatz anderer Stoffe einzuschränken. Dem Eiweiß gegenüber erscheint das Fett durch sein Vermögen ausgezeichnet, bei reichlicher Zufuhr als Reservestoff aufgestapelt zu werden, während man bekanntlich nicht ohne weiteres imstande ist, durch reichliche Eiweißfütterung eine Neubildung von organisiertem Körpereiweiß zu erzwingen.

Abhängigkeit des Eiweißzerfalles von der Fettzufuhr.

Bei gleichzeitiger Verfütterung von Eiweiß und Fett kann durch das letztere eine Einschränkung des Eiweißbedarfes herbeigeführt werden. Während (nach den Feststellungen der Voitschen Schule) beim Hunde, der mit reiner Eiweißnahrung gefüttert wird, nur dann Stickstoffgleichgewicht erzielt werden kann, wenn die Eiweißzufuhr etwa $3^1/_2$mal so groß ist wie der Hungerumsatz, gelingt es bei entsprechender Fettzulage, das Stickstoffgleichgewicht bereits mit der $1^1/_2$- bis 2fachen Eiweißmenge, welche im Hunger umgesetzt wird, zu erzielen. Auf den ersten Blick überraschend erscheint daher die durch Voits Autorität gestützte Angabe, derzufolge bei einem hungernden Hunde, dessen Fettdepots noch nicht aufgebraucht sind, sogar eine Zufuhr von einigen Hundert Gramm Fett den Eiweißumsatz kaum merklich beeinflußt. Die Erklärung für dieses auffällige Verhalten ist einfach die, daß auch im Hunger Fett verbraucht wird; bestreitet ja doch, wie schon erwähnt, der hungernde Organismus seinen Energiebedarf sogar in erster Linie auf Kosten des Fettes. Wenn also ein hungernder Organismus, der noch über Fettvorräte verfügt, auch mit Fett überschwemmt wird, so wird das zugeführte Fett eben an Stelle des Organfettes verbrannt werden, im übrigen sich aber nicht viel an den Umsatzverhältnissen ändern. Vor allem aber wird die Abnützung der Körpermaschine nach wie vor in einer annähernd konstanten Stickstoffausscheidung zum Ausdrucke gelangen[1]).

Bedeutung der Lipoide für die Ernährung.

Ist das Fett ein lebenswichtiger Nahrungsstoff? Man pflegte früher diese Frage ohne weiteres zu verneinen, da man wußte, daß man Hunde bei reiner Fleischnahrung beliebig lange Zeit am Leben und bei Kräften erhalten kann. Nun hat aber W. Stepp bei seinen Untersuchungen die

---

[1]) Vgl. die **Literatur:** Graham Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, 2. Auflage. Deutsch von L. Hess, 1910, S. 149—164.

überraschende Tatsache festgestellt, daß Mäuse ansnahmslos zugrunde gingen, wenn man das ihnen gereichte Futter durch eine vorausgegangene Alkoholätherextraktion von allen fettigen Substanzen befreit hatte. Setzt man dem entfetteten Futter reine Neutralfette (wie Tripalmitin, Tristearin oder Triolein) oder Lezithin oder Cholesterin oder auch Butter zu, so gehen die Tiere dennoch zugrunde; offenbar sind es also nicht die wohldefinierten Fettsubstanzen, sondern gewisse »Lipoide«, welche für die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind. Ähnliche Beobachtungen zahlreicher amerikanischer und englischer Forscher haben später zur Aufstellung des Begriffes der fettlöslichen Ergänzungsstoffe der Ernährung oder Vitamine geführt, von denen erst später (Vorl. 70) die Rede sein soll.

Parenterale Fettresorption. Will man dem Organismus größere Fettmengen beibringen, so ist dies anscheinend nur auf dem Wege durch den Darm und vielleicht auch auf intraperitonealem Wege möglich; Versuche mit der subkutanen Injektion von Olivenöl, gefärbtem und jodiertem Fett haben übereinstimmend ergeben, daß nur sehr geringe Fettmengen (bestenfalls wenigen Gramm pro Tag entsprechend) aus dem Unterhautzellgewebe zur Resorption gelangen, die Hauptmenge aber unverändert liegen bleibt. Es ist das leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß das injizierte Fett aller Wahrscheinlichkeit nach (ebenso wie das Fett der organisierten Depots), erst dann resorbiert werden kann, nachdem es durch die Wirkung lipolytischer Fermente in eine lösliche Form übergeführt worden ist. Nun bietet aber eine große, in das subkutane Gewebe injizierte Fettmasse dem Angriffe solcher Fermente sicherlich eine relativ kleine Oberfläche dar; daher man, wie es scheint, die Resorptionsverhältnisse sehr wesentlich verbessern kann, wenn man das Fett in Form einer haltbaren Emulsion beibringt. Trotzdem es bei vereinzelten Versuchen den Anschein hatte, als ob die Lebensdauer hungernder Tiere durch subkutane Fettinjektionen erheblich verlängert worden wäre, sind die Hoffnungen, welche die Klinik seinerzeit auf die subkutane Ernährung mit Fetten gesetzt hatte, weil gerade diese im kleinsten Volumen den größten Energiegehalt (in Kalorien gemessen), einschließen, einstweilen wenigstens in keiner Weise in Erfüllung gegangen[1].

Fettvorräte des Organismus. Die im Organismus angehäuften Fettmengen sind schon unter normalen Ernährungsverhältnissen sehr beträchtliche. So wird beim gesunden normalen Menschen das Fett auf etwa 18% des Körpergewichtes geschätzt; die darin angehäuften gewaltigen Energiemengen machen es verständlich, wieso lange Hungerperioden und Krankheiten, bei denen die Nahrungsaufnahme auf ein Minimum eingeschränkt erscheint, überdauert werden können. Eine in PFLÜGERS Laboratorium ausgeführte Untersuchung[2] ergab bei einem wohlgenährten Hunde einen Fettgehalt, der mehr als einem Viertel seines Körpergewichtes entsprach; von dem Fette entfiel etwa die Hälfte auf die Haut und das Unterhautfettgewebe und ein Drittel auf die Muskulatur, so daß sich nur ein relativ geringer Rest auf die anderen Organe verteilte. Der Fettgehalt dieser anderen Organe ist nur in geringem Grade von der Ernährung abhängig[3]. Bei einem gemästeten Tiere kann das Fett ein Drittel, ja sogar die Hälfte des Lebendgewichtes betragen. Die großen Glykogenmengen, welche die Leber

---

[1] W. v. LEUBE (1895); E. KOLL (1898); HOFBAUER (1903); H. WINTERNITZ (1903 und 1906); vgl. die **Literatur:** A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 448—449; ferner: E. HEILNER, (München), Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 54, S. 54. — J. HENDERSON und E. F. CROFUTT (Yale Med. School), Amer. Journ. of Physiol. 1905, Bd. 14, S. 193.

[2] K. MÖCKEL, Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 189.

[3] Nach TERROINE.

bei reichlicher Ernährung mit Kohlehydraten einzuschließen pflegt, werden bei Mästung mit Fett durch dieses verdrängt, wobei der schon früher erwähnte Antagonismus zwischen Glykogen und Fett sich geltend macht[1]). So fand PFLÜGER bei einem Hunde, der einen Monat lang ausschließlich mit großen Fettmengen ernährt worden war, das ganze Glykogen aus der Leber durch Fett verdrängt, welches fast die Hälfte der Trockensubstanz derselben ausmachte[2]). Es ist angesichts der Leichtigkeit, mit dem der Organismus einen Teil seines Fettbestandes im Bedarfsfalle liquidiert, erstaunlich, mit welcher Zähigkeit ein Rest desselben festgehalten wird. Das Aussehen allein gibt durchaus keinen Anhaltspunkt für den Fettgehalt eines mageren Tieres und es genügt selbst eine ausgedehnte Hungerperiode nicht, um ein Tier wirklich fettfrei zu machen[3]).

Wie wir schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 9, S. 105—108) gehört haben, ist es vor allem der verschiedene Gehalt der Fette an festen und flüssigen Fettsäuren, der den so mannigfachen tierischen Fetten ihren Charakter aufprägt. Die Fettsäuren des Unterhautfettes des Menschen bestehen zu etwa 70—80% aus Ölsäure, 20% Palmitinsäure und rund 5% Stearinsäure. Die Fettsäuren der inneren Organe sind in weit höherem Grade ungesättigt. So werden für die Jodzahl der dem subkutanen Gewebe entstammenden Fettsäuren Werte von 40—65, für diejenigen innerer Organe dagegen etwa doppelt so hohe Werte (115—135) angegeben[4]).

Wir wollen uns nunmehr weiterhin die Frage vorlegen, in welcher Weise sich der Organismus das Nahrungsfett nutzbar zu machen vermag.

Ablagerung körperfremder Fette.

Durch eine große Reihe von Versuchen ist die Tatsache sichergestellt worden, daß der Organismus körperfremde Fette in seinen Depots ablagern kann. Es ist für Rüböl, Leinöl, Sesamöl, Hammeltalg und Kuhbutter, sowie Kokosbutter nicht nur gezeigt worden, daß sie im Körper zur Ablagerung gelangen, sondern man hat für körperfremde Fette auch den Nachweis erbracht, daß sie in die Milch, in das Hühnerei und in das Bürzelsekret der Vögel überzugehen vermögen[5]). Auch jodierte und bromierte Fette können, wie aus den Untersuchungen von WINTERNITZ, CORONEDI und anderen[6]) hervorgeht, im Körper abgelagert werden.

Über die Tatsache der Assimilation körperfremden Fettes besteht also schon seit langer Zeit kein Zweifel mehr. Dagegen ist es aber noch nicht ganz klargestellt, inwieweit der Organismus das aufgenommene Fett derart verändert, daß er ihm den Stempel seiner Individualität aufdrückt. Wir wissen ja, daß die Fette der verschiedenen Tiergattungen

---

[1]) A. MAGNUS-LEVY [(Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 177)] meint, der Gegensatz zwischen Glykogen und Fettanhäufung in der Leber sei kein absoluter; er erwähnt, er habe manchmal in typischen Stopflebern von Straßburger Gänsen neben riesigen Fettmengen auch sehr große Glykogenablagerungen gefunden.

[2]) Vgl. auch PFLÜGER und E. JUNKERSDORF, Ebenda 1910, Bd. 131, S. 225.

[3]) F. N. SCHULZ (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. 1897, Bd. 66, S. 145.

[4]) **Literatur:** L. F. MEYER, Handb. d. Biochem. 1925, S. 422ff.

[5]) RADZIEJEWSKI, LEBEDEFF, J. MUNK, LEUBE, G. ROSENFELD, WINTERNITZ, CASPARI, ZAITSCHEK, RÖHMANN, HENRIQUES und HANSEN; vgl. die **Literatur:** G. ROSENFELD, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 II, S. 673—678. — A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 178.

[6]) G. CORONEDI und R. LUZZATTO, Arch. di Farmacol. Vol. 12, p. 343, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 122; vgl. G. CORONEDI (Parma), VIII. Intern. Physiol. Kongr. Wien, Sept. 1910. — G. CORONEDI und F. DEMATHEIS, Boll. della Società med. di Parma, Luglio 1911.

annähernd konstante Eigenschaften aufweisen. Insoweit es sich dabei um Fett handelt, das im Organismus (etwa aus Kohlehydrat) neu aufgebaut wird, ist dies ja weiter nicht merkwürdig. Wenn es sich aber um direkt aufgenommenes Nahrungsfett handelt, würde dies, falls das Fett keine sekundären Umwandlungen erfährt, eine Konstanz der Nahrung erfordern, die ja sicherlich nicht stets zutrifft. G. ROSENFELD fand allerdings, daß ein Hund, den er mit Hammeltalg gemästet hatte, noch einen Monat nach Unterbrechung der Fettfütterung fast reinen Hammeltalg in seinem Zellgewebe beherbergte und er war der Meinung, daß z. B. ein Panther, der ausschließlich Schafe fressen würde, Schaffett ansetzen müßte. Auch fand er, daß Goldfische und Karpfen nach Fütterung mit Hammeltalg diesen ablagerten, wie denn auch der Vergleich der Fette verschiedener Meerestiere mit den Fetten ihrer gewöhnlichen Nahrung eine weitgehende Übereinstimmung ergab[1]. Ähnliches scheint auch für Pflanzenfresser zu gelten, wenngleich bei diesen, neben den in der Nahrung enthaltenen Fetten, auch das aus den Kohlehydraten neugebildete Fett wesentlich in Betracht kommt. »So finden wir,« sagt G. ROSENFELD, »daß die Grünfutterfresser ein hartes, ölsäurearmes Fett haben, wohingegen die Körnerfresser ein weiches Fett aufweisen. Fast dieselbe Beschaffenheit hat auch das Fett der Futterstoffe: das Grünfutter hat ein hartes Fett, die Körner enthalten ein weiches Öl. Wird ein Pferd durch Haferfütterung fett, so hat es ein flüssiges Fett; gelingt es ihm, durch viel Heu fett zu werden, so ist sein Fett ein viel festeres. Die Ähnlichkeit im Rinds-, Hammel-, Reh- und Hirschtalg ist aus der Ähnlichkeit der Nahrung, im wesentlichen Gramineenhalmen, abzuleiten.«

Die gelbe Farbe des Fettes ist auf Lipochrome zurückzuführen. Ich habe Ihnen von diesen eigenartigen, stickstofffreien Farbstoffen schon bei früherer Gelegenheit, als von den Dotterfarbstoffen die Rede war (Vorl. 31, S. 430) erzählt. Man unterscheidet unter den Fettfarbstoffen mehrere Arten: das Carotin, das Xanthophyll, das Lutein u. a. Je reichlicher die aufgenommene Nahrung an derartigen Lipochromen ist, desto stärker färbt sich das Fett, das unter der Haut und in den Organen abgelagert wird. Das kann bei Säuglingen nach Überschwemmung mit Carotin so weit gehen, daß eine an Gelbsucht erinnernde Gelbfärbung eintritt. Die Milch von Kühen, die sich auf der Weide an frischem grünen Gras delektiert haben, ist viel lipochromreicher, als diejenige stallgefütterter Kühe[2].

Umwandlung der Fette im Organismus.

So einleuchtend derartige Befunde nun auch sein mögen, hat man doch andererseits auch keinen triftigen Grund, daran zu zweifeln, daß der Organismus die aufgenommenen Fette durch gewisse Veränderungen seinen Bedürfnissen anzupassen vermag. Solche Veränderungen könnten sich auf eine schnellere Resorption der Ölsäure, auf die Elimination flüchtiger Fettsäuren, auf die Umwandlung gesättigter Fettsäuren in ungesättigte oder umgekehrt oder dieser letzteren in Oxyfettsäuren, auf den Zerfall der langen Kohlenstoffketten in kürzere Bruchstücke u. dgl. beziehen.

---

[1]) Zetylazetat konnte nach längerer Fütterung einer Gans im Depotfette nicht nachgewiesen werden. Der Ester wird im Organismus anscheinend leicht verseift und der Zetylalkohol $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ (CH_2)_{14} \\ | \\ CH_2 \cdot OH \end{array}$ wahrscheinlich zu Palmitinsäure oxydiert. (Marcke, Leipzig, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 162, S. 238).

[2]) ROSENHEIM und DRUMMOND, Lancet 1920, Vol. 198, p. 86. — HYMANS v. d. BERGH und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1920 Bd. 108, S. 279.

So ist z. B. nach Mästung eines Hundes mit Butter, die durch ihren hohen Gehalt an flüchtigen Fettsäuren ausgezeichnet ist, die REICHERT-MEISSLsche Zahl (welche über den Gehalt an diesen letzeren Auskunft gibt), im Fette dieses Tieres nicht höher gefunden worden, als unter normalen Verhältnissen [1]).

Als Beispiel eines derartigen Anpassungsvorganges ist es vielleicht auch zu deuten, daß im Säuglingsalter der Ölsäuregehalt des Hautfettes, wie KNÖPFELMACHER und LEHNDORFF [2]) festgestellt haben, von Monat zu Monat zunimmt und daß das Wangenfettpolster (welches, als Widerlager auf dem Musculus buccinator ruhend, bei dem infolge des Saugaktes entstehenden negativen Drucke in der Mundhöhle eine Aspiration des schwach entwickelten Muskels zwischen die Kiefer verhindert), ölsäureärmer, daher resistenter erscheint, als das subkutane Fettgewebe desselben Individuums. Das Hautfett mit Frauenmilch ernährter Kinder ist stets reicher an ungesättigten Fettsäuren, als dasjenige künstlich ernährter Säuglinge. Bei der Abmagerung eines Säuglings nimmt der Ölsäuregehalt des Fettes ab und es scheint, daß nach KNÖPFELMACHERS Untersuchungen die dadurch bedingte Starrheit des Fettgewebes, das an sich ölsäurearm ist, mit jenem Zustande zusammenhängt, der den Kinderärzten unter dem Namen des Sclerema neonatorum wohlbekannt ist [3]). Gefrierschnitte belehren darüber, daß die derbe Beschaffenheit und der hohe Schmelzpunkt des Scleremfettes durch die Ablagerung doppelbrechender Kristalle (anscheinend gesättigter Triglyzeride) bedingt ist. Dabei wird neuerdings die Vorstellung, daß eine verstärkte Wegoxydation von Olein das Wesentliche sei, abgelehnt [4]).

Daß Fette eine direkte Oxydation im Organismus erfahren können, ohne vorher etwa eine Umwandlung in Kohlehydrat erleiden zu müssen, geht aus kalorimetrischen und respiratorischen Versuchen des Laboratoriums von GRAHAM LUSK hervor [5]).

Beim Vergleiche des Jodbindungsvermögens des Dotterfettes und des Fettes des innerhalb des Eies in Entwickelung begriffenen Hühnchens ergab sich die Tatsache, daß das erstere an ungesättigten Säuren allmählich verarmt, was der größeren Beweglichkeit und Resorptionsfähigkeit der Ölsäure (der Stearinsäure und der Palmitinsäure gegenüber) entspricht. Dagegen deutet die allmähliche Zunahme des Jodwertes des organisierten Fettes im Hühnerembryo darauf hin, daß gesättigte Säuren in demselben eine Umgestaltung zu ungesättigten erfahren [6]) (s. u.).

Depotfett und Zellfett.

Nach den Untersuchungen von ABDERHALDEN und BRAHM wird man gut daran tun, bei dem Studium des Fettumsatzes zwischen dem Depotfett und Zellfett zu unterscheiden. Um die Frage klarzulegen, ob nicht nur das erstere, sondern auch

---

[1]) W. v. LEUBE, Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1895, Bd. 13, S. 424.

[2]) W. KNÖPFELMACHER und H. LEHNDORFF, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 2, S. 133. — H. LEHNDORFF (Abt. Knöpfelmacher), Jahrb. f. Kinderheilkunde 1907, Bd. 66, S. 286.

[3]) **Literatur** über das Sclerem: vgl. F. LUITHLEN, Die Zellgewebsverhärtung der Neugeborenen, Wien, Alfred Hölder 1912. — G. ROMMEL, im Handb. d. Kinderheilk. 1910, Bd. 1, S. 423–425.

[4]) CHANNON and HARRISON (London), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 84; vgl. auch LIEBERTHAL, Journ. cut. diseases 1918, Vol. 36, p. 29. — BARDISIAN, La Pedietria, 1921, Vol. 29, p. 156. — LASCH, Jahrb. f. Kinderheilk. 1925, Bd. 107, S. 223.

[5]) RICHARDSON and LEVENE, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 66, p. 161.

[6]) E. C. EAVES (Inst. of Physiol. Univ. College, London), Journ. of Physiol. 1910, Vol. 40, No. 6.

das am Aufbau der Körperzellen unmittelbar beteiligte Fett in seiner Zusammensetzung von der Art des aufgenommenen Nahrungsfettes abhängig sei, wurden Hunde längere Zeit mit Hammeltalg oder Rüböl gefüttert, sodann getötet. Es wurde nunmehr zunächst das leicht extrahierbare Depotfett mit Äther beseitigt. Um aber das Zellfett extrahieren zu können, mußte das mit Äther erschöpfte Gewebe verdaut oder mit verdünnter Salzsäure aufgeschlossen werden. Es ergab sich dabei die interessante Tatsache, daß das eigentliche Zellfett, im Gegensatze zum Depotfette, von der Art der aufgenommenen Nahrung unabhängig ist[1].

Dieser Gegensatz zwischen Depotfett und Zellfett gewinnt an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ein sehr großer Bruchteil des Ätherextraktes aus der Leber, dem Herzen, den Nieren und anderen Organen nicht aus gewöhnlichem Neutralfett sondern aus Phosphatiden der verschiedensten Art besteht (s. Vorl. 9, S. 109ff.), welche neben den typischen hohen Fettsäuren auch in höherem Maße ungesättigte Fettsäuren der Linol- und Linolensäure-Reihe enthalten[2]. Mit dem Umstande, daß derartige Säuren sich schon an der Luft mit großer Leichtigkeit unter Abnahme ihres Jodverbindungsvermögens oxydieren, hängt es vielleicht zusammen, daß man die Azetylzahlen der aus den Leberextrakten gewonnenen Fettsäuregemische erheblich größer gefunden hat, als die des Fettes aus dem Fettgewebe[3]. Gibt doch die Azetylzahl (— die Anzahl Milligramm Kalihydrat, welche von der in einem Gramm des azetylierten Fettes enthaltenen Menge Essigsäure nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge gebunden werden —) bekanntlich ein Maß für den Gehalt eines Fettes an freien Hydroxylgruppen.

Oxydative Funktion der Leber beim Abbau hoher Fettsäuren.

Diese Befunde erhalten durch Beobachtungen von G. Joannovics und E. P. Pick, sowie von Leathes und Hartley eine besondere Bedeutung, denen zufolge die Leber bei Zufuhr von Fett mit der Nahrung dasselbe einem oxydativen Abbau unter Bildung hoher ungesättigter Säuren unterwirft. Die Erstgenannten vermochten dieses Oxydationsvermögen durch Narkotika in vivo herabzusetzen. Man wird sich vielleicht vorstellen dürfen, daß durch die Einfügung neuer doppelter Bindungen in die langen Kohlenstoffketten die Fettsäuren für ihre oxydative Zersetzung vorbereitet werden, indem solche doppelte Bindungen ein punctum minoris resistentiae bilden, an dem die Ketten in kürzere Stücke auseinanderreißen können, welche letztere dann ihrerseits einer weiteren Zersetzung anheimfallen[4]. Bewiesen ist dieser Sachverhalt allerdings vorderhand noch nicht. Im Zusammenhange damit kann man das Zuströmen des Fettes zur Leber einerseits so deuten, daß die hohen Fettsäuren dort zu ihrer weiteren Verarbeitung vorbereitet werden; andererseits wird man aber, wie Magnus-Levy meint, die Fettaufstapelung in der Leber auch derart auffassen können, daß man ihr die Aufgabe zuschreibt, für jede plötzlich eintretende Steigerung des Umsatzes verfügbare Reserven in Bereitschaft zu halten. »Es liegt auf der Hand, daß das feinverteilte Fett aus der in reichster Weise durchbluteten Leber bei Bedarf viel leichter und schneller ins Blut übertreten kann, als aus den Fetttropfen der Fettzellen im Unterhautzellgewebe, die eine, im Verhältnis zum Inhalte, sehr kleine

---

[1] E. Abderhalden und C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 65, S. 330.

[2] Rubow, Heffter, Henriques und Hansen, Erlandsen, Hartley, Leathes und Kennaway u. a. **Literatur:** J. B. Leathes, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 366—370.

[3] F. Röhmann mit W. Lummert, Y. Nukada, Pflügers Arch. 1898, Bd. 71, S. 176; Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 419.

[4] G. Joannovics und E. P. Pick (Inst. R. Paltauf, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 573; Pflügers Arch. 1911, Bd. 140, S. 327. — J. B. Leathes l. c. J. B. Leathes und L. Meyer-Wedell, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 38, Proc. Physiol. Soc. XXXVIII. — P. Hartley (Labor. J. B. Leathes), Journ. of Physiol. 1909, Vol. 38, p. 353. — H. Mottram, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 38, p. 281.

Oberfläche haben. Nach dieser Auffassung würde die Leber sowohl mit ihren Glykogen- wie mit ihren Fettdepots die Aufgabe haben, dem Körper jederzeit bei plötzlicher Steigerung seiner Ansprüche das nötige Brennmaterial zur Verfügung zu stellen[1].«

Man beachte in diesem Zusammenhange, daß die Leber mancher Fische (Selachier, Ganoiden) so fettreich ist, daß das Fett beim Einschneiden in Tropfen herausquillt und die ganze Leber gewissermaßen einen Transack darstellt.

Hormonale Beeinflussung des Fettstoffwechsels.

Der Fettstoffwechsel unterliegt zweifellos sehr starken hormonalen Beeinflussungen.

Da wäre zunächst die Schilddrüse. Von der charakteristischen Abmagerung der Basedowiker und von den Entfettungskuren durch Schilddrüsenpräparate habe ich schon früher (Vorl. 36, S. 513) gesprochen. Letztere werden insbesondere in bezug auf solche Individuen empfohlen, welche bereits auf eine mäßige Überernährung mit Gewichtszunahme reagieren[2]. Als charakteristisch für thyreogene Fettsucht werden Andeutungen von Myxödem, wie Trockenheit der Haut, Haarausfall, Obstipation und subnormale Temperatur angeführt[3].

Adrenalin in sehr kleinen Dosen bewirkt eine Senkung, in großen Dosen, aber nach 1—2 Tagen einen intensiven Anstieg des Blutfettes[4].

Sehr charakteristisch ist die hypophysäre Fettsucht (Dystrophia adiposogenitalis s. Vorl. 38, S. 542). Während bei der gewöhnlichen genitalen Fettsucht eine gleichmäßige Fettablagerung nebst Hypogenitalismus bemerkt wird, stehen bei hypophysärer Genese vielfach Gehirn- und Augensymptome, wie Kopfdruck, Hemianopsie u. dgl. im Vordergrunde[5], während sich das Fett hauptsächlich an den Hüften, in der Schamgegend und an den Brüsten ablagert. Versuche aus dem Laboratorium von Otto Kestner in Hamburg[6] haben gezeigt, daß, wenn nach Feststellung des Grundumsatzes eine normale Mahlzeit verabreicht wird, der Gaswechsel bei derartigen Individuen nur um 4—7 % ansteigt. — (Bei normalen Individuen ist dies um 24—30 % der Fall, bei konstitutioneller Magerkeit gar um 40—60 %). — Nach neuen Untersuchungen des Biedlschen Institutes[7] bewirkt Pituitrin bei Hunden eine mehrere Stunden andauernde Senkung des Blutfettspiegels ebenso wie auch der Ketonkörper des Blutes. Die Hypophyse (Mittel-Hinterlappen) soll den Fettstoffwechsel im Wege der Fettverbrennung in der Leber sowie der angeblichen Zuckerbildung aus Fett beeinflussen. Andere Autoren[8] wiederum sind freilich der Meinung, daß der ganze Symptomenkomplex gar nicht auf die Hypophyse, vielmehr

---

[1] A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., 1906, Bd. 1, S. 177—178.

[2] P. F. Richter (Indikationen und Technik der Entfettungskuren, Berlin 1925) empfiehlt die Dosis nicht über 0,9 g getrockneter (d. i. 4,5 g) frischer Drüse zu steigern, die Behandlung nicht über 4 Wochen fortzusetzen und gleichzeitig für gute Ernährung Sorge zu tragen. Wenn dies geschehe, sei die Kur ungefährlich.

[3] A. Oswald, Schweizer med. Wochenschr. 1926, Nr. 46.

[4] A. Fleisch (Zürich), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 177, S. 453 und 461. Vgl. dort Kritik und Technik der Bangschen Mikroblutlipoid-Bestimmung, die nur 0,1 ccm Blut erfordert. Das Blut wird in gewogenen Papierblättchen aufgesaugt und das Fett daraus mit Petroläther extrahiert. Die Fehler sollen innerhalb 1/100 mg Fett liegen!

[5] Oswald, l. c.

[6] Rahel Plaut, Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 139, S. 285.

[7] W. Raab (Prag), Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Bd. 49, S. 179.

[8] A. Weil, Innere Sekretion. Springer 1921.

auf benachbarte Zwischenhirnzentren zu beziehen sei. Der Umstand einer günstigen Beeinflussung derartiger Fettsuchtformen durch Hypophysenpräparate spricht allerdings gegen eine derartige Deutung.

Daß eine Unterfunktion der Geschlechtsdrüsen mit Fettsucht einhergehen kann, ist eine schon von altersher bekannte Tatsache. Ein auffälliges Fettwerden ist bei Eunuchen und Skopzen sowie bei weiblichen Kastraten eine häufige aber keineswegs regelmäßige Tatsache (Vorl. 32, S. 440). In der Literatur ist ein Fall beschrieben, wo ein Mann einige Zeit nach erfolgter Kastration typischen Fettansatz zeigte, nach Implantation eines Hodens aber wieder schlank wurde[1]). Bei einer Frau, bei der sich im Anschluß an die Kastration hochgradige Adipositát entwickelt hatte, erwies sich der Stoffumsatz so kolossal herabgesetzt, daß sie wochenlang bei Milchdiät mit einer Tagesration von 800(!) Kalorien auskommen konnte, ohne eine Gewichtsabnahme zu zeigen[2]).

Auch hat man nach Kastration bei männlichen und weiblichen Kaninchen eine langdauernde Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels beobachtet, welche durch Tranplantation der Keimdrüsen mehr oder weniger behoben werden konnte[3]).

Eine enge Beziehung des Pankreashormons zum Fettstoffwechsel geht aus den Erscheinungen der diabetogenen Fettsucht, der Abmagerung der Zuckerkranken, der diabetischen Lipämie sowie der dominierenden Rolle der Produkte des Fettabbaues, nämlich der Azetonkörper, beim schweren Diabetes klar hervor (vgl. Vorl. 58, S. 257).

Fettsucht, Entfettung und Fettmast.

Wesen der Fettsucht.

Ich möchte nunmehr daran gehen, Ihnen in aller Kürze auseinanderzusetzen, was wir über das Wesen der Fettsucht vom Standpunkte des Biochemikers zu sagen haben.

Da vielfache Erfahrung lehrt, daß manche Menschen, welche zur Fettsucht »disponiert« sind, auch ohne auffallend mehr Nahrung zu sich zu nehmen, als andere Leute, dennoch Fett ansetzen, konnte man bei solchen Individuen eine Verminderung des Stoffumsatzes vermuten. Es liegen nun eine ganze Reihe von Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Fettsucht vor[4]). Manche Autoren, wie Jaquet und Svenson, fanden tatsächlich bei Fettleibigen eine bedeutend geringere Steigerung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme als bei normalen Menschen; auch war die Reaktion von abnorm kurzer Dauer derart, daß der Gaswechsel schon 2 oder 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme auf den normalen Wert abgesunken war und der Schluß berechtigt schien, daß der Fettleibige infolge verminderten Umsatzes Brennmaterial sparen

---

[1]) A. Weil, Innere Sekretion. Springer 1921.

[2]) F. Umber, Med. Klin. 1913.

[3]) S. Tsubara (Tokyo), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 143.

[4]) Thiele und Nehring 1896; Stuve 1896; A. Magnus-Levy 1897; C. von Noorden 1900; Jaquet und Svenson 1900; Rubner 1902; Reach 1904; E. A. v. Willebrandt 1908; R. Stähelin 1909; G. v. Bergmann 1909; F. Umber 1909. **Literatur über den Stoffwechsel bei Fettsucht:** C. von Noorden, Die Fettsucht, Nothnagels Handb. 7. Teil, 1900; v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., 1907, Bd. 2, S. 189—211. — A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 I, S. 553—554. — F. Umber, Lehrb. d. Ernähr. u. d. Stoffwechselkr. 1909, S. 73—117. — G. von Bergmann und F. Stroebe, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 562 598. — E. Grafe, Pathol. Physiol. d. ges. Kraft- u. Stoffw. Bergmann 1923, S. 197—204.

müsse. Beobachtungen von REACH, STÄHELIN und G. v. BERGMANN deuteten wiederum darauf hin, daß zum mindesten manche Fettleibige sich von normalen Individuen insofern unterscheiden, als die Kurve des Umsatzes sich nach der Nahrungsaufnahme weniger hoch erhebt und flacher abfällt derart, daß von einer »Verlangsamung des Stoffwechsels« die Rede sein kann.

ROLLY[1]) hat ein und dasselbe Individuum im mageren und fetten Zustande in bezug auf den Gaswechsel verglichen. In einem Falle handelte es sich um ein Individuum, bei dem die Fettsucht nach beiderseitiger Hodenexstirpation aufgetreten war. Bei einem anderen Falle, einer Patientin, war die Fettsucht aufgetreten, nachdem sie wegen Basedow partiell strumektomiert worden war und hinterher noch, im Anschlusse an eine Gravidität, Störungen der Ovarialfunktion erlitten hatte. Der Autor hält den Beweis für erbracht, daß der Sauerstoffverbrauch im nüchternen Zustande bei ein und demselben Individuum in der fetten Periode geringer gewesen ist als in der mageren. Ferner sind nach exorbitanten Mahlzeiten die Oxydationen in der fetten Periode langsamer und lange nicht zu der Höhe angestiegen, wie in der mageren Periode.

Derartigen positiven Befunden stehen aber durchaus negative anderer Autoren gegenüber. So hat z. B. RUBNER[2]) mit größter Sorgfalt den Stoffwechsel von zwei im Kindesalter stehenden, im Alter nur um ein Jahr verschiedenen Brüdern verglichen. von denen der eine fettleibig, der andere aber mager war. Auf den Quadratmeter Oberfläche berechnet, war der Umsatz bei beiden genau der gleiche und es konnte hier von einer spezifischen Verringerung des Stoffwechsels keine Rede sein. Man ist also vorderhand sicherlich nicht berechtigt, allen Fettleibigen eine verminderte protoplasmatische Zersetzungsenergie zuzuschreiben; man wird vielmehr im Sinne RUBNERS anscheinend für die Mehrzahl derselben einen ebenso großen Energieverbrauch annehmen müssen, wie er ihrer Körpermasse nach im Verhältnisse zu einer gleichwertigen normalen Person entspricht. Auch A. LÖWY und F. HIRSCHFELD finden, daß es normale, sogar fettarme Personen gibt, bei denen der Erhaltungsumsatz so niedrig liegt, daß er mit dem bei einzelnen Fettleibigen festgestellten Umsatze mindestens auf gleicher Höhe liegt.

G. v. BERGMANN (l. c.), ein gründlicher Kenner dieses Gebiets, kommt auf Grund des Grundumsatzes zahlreicher Autoren[3]) zu folgendem Resultate: »Als Ergebnis der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels bei endogener Fettsucht ist zu sagen: eine ausgesprochene Erniedrigung des Gesamtumsatzes ist ein seltenes Vorkommnis ... Jedoch soll nicht bestritten werden, daß für das Fettwerden ein verminderter Umsatz als ein ätiologischer Faktor eine Rolle spielen kann.«

Vielleicht ist es am vorsichtigsten, wenn ich mich etwa so ausdrücke, daß die uns heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden es nicht gestatten, eine sichere und konstante Abweichung im Stoffwechsel aller fettleibiger Individuen der Norm gegenüber festzustellen, womit aber nicht gesagt sein soll, daß eine solche Abweichung nicht existiert.

Spezifisch-dynamische Wirkung.

Unter Umständen zeigt der Eiweißstoffwechsel bei der Fettsucht gewisse auffällige pathologische Züge. So hebt E. GRAFE (l. c.) hervor, daß während im all-

[1]) F. ROLLY (Med. Klin. Leipzig), Deutsch. med. Wochenschr. 1921, S. 47.

[2]) RUBNER, Beitr. z. Ernähr. i. Kindesalter, Berlin 1902.

[3]) SALOMON, BERGMANN, STÄHELIN, HAUSLEITNER, GRAFE, ROLLY, LÖFFLER, PLAUT, LIEBESNY, ISAAK, LAUTER.

gemeinen die N-Bilanz ein feiner Indikator für einen ausreichenden Brennwert der Nahrung abgibt und ein kleines Minus an Brennmaterial sofort mit einer negativen Stickstoffbilanz beantwortet wird, bei der Fettsucht eine weitgehende Unabhängigkeit des Eiweißumsatzes von der Kalorienzufuhr sich bemerkbar machen kann. Es ist gezeigt worden, daß Einschränkung des Kalorienwertes auf die Hälfte mit darauffolgender Gewichtsabnahme erfolgen konnten, ohne daß der Körper an Eiweiß verloren hat[1]. RAHEL PLAUT[2] findet bei konstitutioneller und hypophysärer Fettsucht eine herabgesetzte spezifisch-dynamische Wirkung (s. a. Vorl. LXXI) bei normalem Grundumsatz, bei thyreogener Fettsucht dagegen das entgegengesetzte Verhalten. — Es scheint, daß manche Fettsüchtige bei Eiweißkost viel weniger Eiweiß verbrennen, als Normale und daß sie auch bei vorwiegender Eiweiß- und Fettkost das Bestreben haben, ihren Kalorienbedarf durch Kohlehydratverbrennung zu decken[3].

Fettleibigkeit und Überernährung.

Wollen Sie sich übrigens klarmachen, daß man ganz gut (— auch bei Menschen die keine gewohnheitsmäßigen Vielesser sind —) eine Fettanhäufung durch Summierung eines sehr geringen, den Erhaltungsbedarf überschreitenden Nahrungsquantums erklären kann. CARL VON NOORDEN[4]) illustriert diese Tatsache durch folgende Feststellung: Ein gesunder Mann von 70 kg, der etwa 40 Kalorien pro Körperkilo und Tag, im ganzen also 2800 Kalorien braucht, wird im allgemeinen seine Nahrungsaufnahme unwillkürlich nach den wahren Bedürfnissen des Körpers regeln und sich so, auch bei völlig freier Wahl der Kost, durch viele Jahre hindurch in einem mittleren Ernährungszustand erhalten können. Ein geringer täglicher Nahrungsüberschuß von nur 200 Kalorien ergibt nun, unter der Voraussetzung, daß derselbe zu Fett umgeformt und als solches deponiert würde, eine Gewichtszunahme von 11 kg pro Jahr. Sie werden nun sicherlich überrascht sein, zu hören, welch geringem Nahrungsquantum 200 Kalorien entsprechen: dieselben sind in $^1/_3$ l Milch, oder in $^4/_{10}$ l leichten Bieres, in 90 g Roggenbrot, in 25 g Butter oder endlich in 100 g fetten Fleisches enthalten. Welcher fettleibige Mensch darf unter diesen Umständen mit gutem Gewissen die Möglichkeit leugnen, daß er sich nicht wenigstens zeitweise vielleicht doch im Zustande der Überernährung befunden habe?

Man muß übrigens, wenn man derartige Dinge richtig bewerten will, auch das Verhältnis zwischen »Ballast« und »lebendiger Substanz« im Körper in Rechnung ziehen. »Das Verhältnis zwischen Ballast und lebendiger Substanz«, sagt H. FRIEDENTHAL, »ist bei den einzelnen Lebewesen auf jeder Altersstufe ein anderes . . . Abnorm fetthaltige Tiere, wie die Wale und Robben, sowie abnorm fette Menschen enthalten in der Gewichtseinheit weniger lebendige Substanz, als magere Tiere derselben Altersstufe; man kann daher die Klagen vieler Fettleibigen verstehen, daß sie bei absolut geringer Nahrungszufuhr an Gewicht noch zunehmen. In Anbetracht ihrer geringen Masse lebendiger Substanz ist die zugeführte Nahrung häufig nicht gering, weshalb noch ein Teil für einen Gewichtszuwachs disponibel wird[5])«.

---

[1]) v. NOORDEN und DAPPER, vgl. die Literatur bei E. GRAFE, l. c. S. 202.

[2]) v. BERGMANN und STRÖBE, l. c. S. 575. — BARINETTI (Pavia, Arch. di Pathol. 1925, Vol. 4, p. 201; Ronas Ber. Bd. 32, S. 86) hat bei einer bestimmten gemischten Kost die spezifisch-dynamische Wirkung bei Patienten der verschiedensten Art meist etwa 20—25 % über dem Grundumsatze gefunden, bei Fettsüchtigen aber nur 5—15 %.

[3]) Chi-Che-Wang und STRAUSE (Chicago), Arch. of intern. med. 1925, Vol. 36, p. 397.

[4]) C. VON NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. 1907, Bd. 2. S. 190.

[5]) H. FRIEDENTHAL (Nicolassee bei Berlin), Zentralbl. f. Physiol., 1909, Bd. 23, S. 437.

Entfettungskuren.

Auf die verschiedenen Arten von Entfettungskuren[1]) möchte ich hier nicht näher eingehen, vielmehr nur erwähnen, daß dieselben natürlicherweise ihrer Mehrzahl nach Hungerkuren mit verschiedenen Varianten sind. So werden bei der sogenannten Bantingkur einem Menschen statt der ihm gebührenden 2800 Kalorien nur etwa 1100 Kalorien, und zwar vorwiegend in Form von Fleisch zugeführt; die Ebsteinsche Kostordnung mit etwa 1300 Kalorien bevorzugt die Fette; daß die zeitweise ausschließliche Ernährung mit Milch in beschränkten Mengen einem ausgesprochenen Hungerzustande gleichkommt, ist selbstverständlich. Das gleiche gilt für die Rosenfeldsche Kartoffelkur (mit etwa 1200 Kalorien). Die Oertelsche Kur basiert darauf, daß nicht nur die Kalorienzahl, sondern auch die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt wird; doch muß betont werden, daß die mit letzterem Verfahren erzielten Gewichtsverluste, welche der Patient mit quälendem Durste bezahlen muß, teilweise nur durch Entwässerung erzielte Scheinerfolge sind. Auch hat man gegenwärtig einsehen gelernt, daß der Patient bei einer Entfettungskur nicht in einen Zustand von Entkräftung geraten soll. Es ist wichtig, daß modernere diätetische Entfettungsmethoden, wie diejenigen von G. GÄRTNER, darauf Rücksicht nehmen, das subjektive Hungergefühl durch reichliche Verwendung voluminöser zellulosereicher Nahrungsmittel von geringem Kaloriengehalte, wie Gemüse und Obst, zu vermindern. Sehr wichtig ist ferner die Unterstützung des Entfettungsvorganges durch Erhöhung der Muskelleistung. Auch die Anwendung glaubersalzhaltiger Mineralwässer (Marienbad, Karlsbad, Neuenahr, Tarasp) leistet oft gute Dienste, da diese die Ausnützung der Nahrung herabsetzen. »Das Zusammenwirken aller die Entfettung begünstigenden Faktoren in geeigneten Badeorten,« sagt F. UMBER, »diätetische Regulierung, die z. B. in Marienbad nach Kischschem Regime in einer der Bantingkur ähnlichen Kostordnung vielfach gehandhabt wird, die Trinkkuren, die Badekuren, die systematische Muskelarbeit, nicht zuletzt die Herausnahme des Kranken aus seinem alltäglichen Milieu, das alles sind Momente, die einen derartigen Kuraufenthalt des Fettleibigen erfolgreich machen. Das betrifft in allererster Linie solche Fettleibige, die zu Hause nicht die nötige Energie und Umsicht auf die Bekämpfung ihres Leidens verwenden wollen oder können, sich mit dem alljährlichen Erfolg ihres Marienbader oder Kissinger Kuraufenthaltes vertrösten und ihre dauernden Verfehlungen beschönigen.«

Bezüglich der vielfach als Entfettungskur geübten absoluten Milchdiät äußert sich UMBER dahin, daß sie nur bei jenen Formen von Fettleibigkeit, die mit Zirkulationsstörungen einhergehen, gute Dienste leiste. Sie führt eine anfänglich starke Wasserausfuhr herbei, die später in Wasserretention umschlagen und eine Fetteinschmelzung verdecken kann.

Muskelleistung und Entfettung.

Daß ausgiebige Muskelleistungen Entfettungskuren stark begünstigen können, liegt auf der Hand und haben daher vernünftige »Terrainkuren« und gymnastische Übungen sicherlich ihre Berechtigung. »Es ist besonders zu bemerken,« meint UMBER, »das der Sauerstoffverbrauch und damit die Stoffzersetzung ungefähr zehnmal so groß ist, wenn der Mensch nur einen Meter steigt, als wenn er einen Meter in der Ebene zurücklegt[2]),

[1]) Näheres darüber: E. H. KISCH, Entfettungskuren, Berlin 1901. — F. UMBER, Lehrb. d. Ernährung und Stoffwechselkr., 3. Aufl. 1925, S. 123.

[2]) nach ZUNTZ und KATZENSTEIN.

darum ist auch ein Spaziergang, der mit Steigung verbunden ist, soviel wirksamer, wenn man beabsichtigt, durch die Bewegung den Verbrauch zu erhöhen. Auf dieser Einsicht beruht auch die systematische Verwertung dosierter Steigungen, wie sie OERTEL seinerzeit in den von ihm inaugurierten Terrainkuren mit Wegen bis zu 20% Steigung praktisch durchgeführt hat. Die vorsichtige Dosierung zunehmender Steigarbeit ist natürlich da ganz besonders aufmerksam zu regulieren, wo es sich um Fettleibige mit nicht intaktem Herzen handelt. Dasselbe gilt auch von allen anstrengenden Formen der Heilgymnastik, welche vornehmlich auch an Zanderapparaten vorgenommen werden.«

Bergonié-Verfahren.

Man hat weiter versucht durch elektrische Ströme hervorgerufene Muskelkontraktionen zur Entfettung zu verwerten (»Bergonié-Verfahren«). Doch sprechen die Forschungen ARNOLD DURIGS und seiner Mitarbeiter[1]) nicht zu Gunsten dieser Methode. Bezüglich hochfrequenter Wechselströme äußert DURIG, daß sich ihre Wirkungen ausschließlich als reine Wärmewirkungen kennzeichneten, die zu einer Erhöhung der Gesamtkörpertemperatur führten, in deren Gefolge eine Vermehrung der Pulsfrequenz auftrat und mächtiger Schweißausbruch zustande kam. Die beobachtete geringfügige Steigerung des Erhaltungsumsatzes hält sich ganz in jenen Grenzen, die bei andersartiger Erhöhung der Körpertemperatur um denselben Betrag stattfindet. Ein spezifischer Einfluß der Durchströmung auf den Umsatz bestand daher nicht. Es wurden weder Kalorien gespart, noch infolge der Stromwirkung Kalorien umgesetzt. Eine Verschiebung der Oxydationsvorgänge fand nicht statt. Die während des Bergonisierens geleistete Arbeit erwies sich selbst bei den maximalen verwendbaren Reizstärken und großen Belastungen als eine sehr geringe, etwa dem Gehen in ganz langsamem Schritte auf ebenem Wege vergleichbar. Einstündiges Bergonisieren vermag höchstens 10 bis 20 Gramm Fett zum Schwunde zu bringen, selbst wenn man annimmt, daß die ganze Arbeit von Körperfett geleistet werde. Ein etwaiger Nutzen des Bergonisierens dürfte auf eine Verbesserung der Zirkulationsverhältnisse und auf einer Übung schwächlicher Muskeln zurückzuführen sein. »Bei muskelkräftigen, leistungsfähigen Personen ist ein Fettschwund im Gefolge der Wirkungen des Bergonisierens nicht zu erwarten. Solche Personen werden durch Sport und Turnen viel eher zu einer Verminderung des Fettbestandes gelangen, keinesfalls aber die Hoffnung auf das Bergonisieren als Spezifikum setzen dürfen ... Bei neurasthenischen Personen, die unter der Wirkung von Hemmungen weder zur Einhaltung einer Diät, noch zur Durchführung von Muskelarbeit zu bringen sind, ebenso bei Personen, bei denen der entsprechende Nachdruck auf die Einhaltung der ärztlichen Verordnung nur durch sinnfällige äußere Mittel erreicht werden kann, dürfte das Bergonié'sche Verfahren allenfalls eine wertvolle Unterstützung auf indirektem Wege bedeuten.«

Andere Entfettungskuren.

Was nun andere Entfettungsmethoden betrifft, ist die Schilddrüsentherapie der Fettsucht schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 36, S. 513) gestreift worden. Die Ansichten der Autoren[2]) gehen darüber nach wie vor weit auseinander und sicherlich ist die Wirkung eine wenig konstante. Doch kann kaum bezweifelt werden, daß zum Mindesten bei jenen Formen von Fettsucht, welche eine thyreogene Komponente besitzen, die Schilddrüsenmedikation sehr Ersprießliches zu leisten vermag.

HANS EPPINGER und FRANZ KISCH[3]) haben auf die interessante Tatsache aufmerksam gemacht, daß manche Fettleibige von schwammigem »Fallstaff-Typus« vielfach eine besonders niedrige Ausschüttung von

1) A. DURIG und A. GRAU, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 480. — A. DURIG und P. LIEBESNY, Wiener Med. Wochenschr. 1914, Nr. 1. u. 2.

2) UMBER l. c., S. 144ff, v. BERGMANN und STRÖBE l. c., S. 584ff.

3) H. EPPINGER und F. KISCH (Marienbad), Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 299.

Kochsalz im Harne aufweisen. Ganz gewaltige Kochsalzmengen werden im Unterhautzellgewebe derartiger Individuen gespeichert und an den Depotstellen des Salzes sammelt sich Wasser an. Man kann nun eine Entwässerung und Ausschwemmung gespeicherter Chloride durch Novasurol (vgl. Vorl. 28, S. 394) oder besser noch durch eine Kombination dieses letzteren mit Schilddrüsenpräparaten herbeiführen und so einen mächtigen Gewichtssturz, z. B. 10 Kilo in 4 Wochen erzwingen. Es wird in solchen Fällen nicht leicht sein, zwischen wirklicher Entfettung und Entwässerung zu unterscheiden.

Man hat auch kolloidales Palladiumhydroxydul, unter die Haut gespritzt, als ein Mittel empfohlen, das angeblich auf katalytischem Wege Fettschwund neben Temperatursteigerung herbeiführt. Doch hat man weiterhin von diesem Heilswege nicht mehr viel gehört[1].

Der Prager Kliniker R. SCHMIDT hat die Proteinkörpertherapie zur Behandlung der Fettsucht empfohlen — zunächst in Form von Milchinjektionen[2]. Dann ist aber von seiner Klinik aus auch das »Hypertherman« empfohlen worden, das neben Milchproteine auch einen aus Milch gezüchteten Bakterienstamm enthält und überdies mit Schilddrüsentherapie kombiniert wird[3]. Doch erfordern die dabei oft auftretenden stürmischen Reaktionen und Wasserverluste Vorsicht[4]; andererseits ist dabei aber auch Ödembereitschaft und Salzretention beobachtet worden.

Fettmast.

Zum Schlusse meiner heutigen Auseinandersetzungen möchte ich Ihnen noch klar machen, nach welchen Prinzipien man vorgehen muß, wenn man das Umgekehrte des vorhin geschilderten Effektes, nämlich Fettansatz, erzielen will. Ich wüßte wirklich nicht, was ich da Besseres tun könnte, als dem Gedankengange zu folgen, den C. von NOORDEN in seiner die Überernährung betreffenden Monographie entwickelt[5].

Wir müssen vor allem zwischen Fett- und Fleischmast scharf unterscheiden.

Es gibt ja sicherlich Fälle, wo sich eine echte Eiweißmast vollzieht; es ist dies z. B. im Stadium des Wachstums, während der Schwangerschaft, bei der Arbeitshypertrophie der Muskeln, vor allem aber auch bei der Rekonvalescenz nach Krankheit und Unterernährung der Fall. Entsprechend einer verstärkten Nahrungsaufnahme, die, (der Norm von 40 Kalorien pro Tag und Kilo Körpergewicht gegenüber), in den ersten Wochen bis auf etwa 70 Kalorien ansteigen kann, erscheint z. B. bei einem Typhusrekonvalescenten der Energieumsatz kolossal (um 30 bis 50% der Norm) erhöht. Der respiratorische Quotient hält sich dabei meist in der Nähe der Größe 1, da der Energieaufwand hauptsächlich durch Verbrennung von Kohlehydraten aufgebracht, Eiweiß und Fett jedoch nicht verbrannt, vielmehr im Körper aufgestapelt werden.

Die gewöhnliche Mast jedoch, wie sie z. B. von den Tierzüchtern in so großem Maße praktisch geübt wird, ist im wesentlichen eine Fettmast. Die Produktion muskelstarker, fleischreicher Tiere ist nicht durch Mast, sondern nur durch Zuchtwahl möglich; (—ein Satz, der durch einzelne Beobachtungen über Stickstoffretention nach Verfütterung

---

[1] M. KAUFMANN, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 525.
[2] R. SCHMIDT (Prag), Ther. d. Gegenw. 1923, S. 171.
[3] J. ST. LORANT (Prager med. Klinik), Wiener Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 9, S. 341.
[4] UMBER l. c., S. 148 — vgl. auch A. ZIMMER und E. SCHULZ, Münchener Med. Wochenschr. 1923, Nr. 7, 1924, Nr. 25.
[5] C. v. NOORDEN, »Die Überernährung«. Handbuch d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 548—577.

abnorm großer Eiweißmengen kaum eine Einschränkung erfährt —). An der Gewichtszunahme gemästeter Individuen kann übrigens neben dem Fett auch das Wasser wesentlich beteiligt sein. So beobachtet man z. B. bei Mastkuren anfänglich eine sehr starke Gewichtszunahme, der dann bald ein Stillstand folgt; dabei werden zunächst große Wassermengen in den Geweben aufgestapelt, die dann allmählich, während die Diurese sich hebt, durch Fett ersetzt werden.

Fragen wir uns nun weiter, durch welche Art von Ernährung am leichtesten Fettansatz erzielt werden kann, so wird die Antwort dahin lauten, daß das Eiweiß dazu am wenigsten geeignet erscheint, da ein Kalorienüberschuß, in Proteinform zugeführt, im allgemeinen nicht zum Ansatze gelangt.

Weit günstiger sind Kohlehydrate; immerhin geht etwa der vierte Teil ihres Energiegehaltes auf dem Wege vom Darme bis zu den Fettdepots verloren, wobei, nach den Feststellungen von N. ZUNTZ und von RUBNER, nicht nur die Verdauungsarbeit, sondern auch der beim Übergange von Kohlehydrat in Fett sich vollziehende Wärmeverlust in Betracht kommt[1]).

»Am günstigsten« sagt CARL v. NOORDEN »liegen die Dinge beim Fett. Es beansprucht nur sehr geringen Kraftaufwand von seiten der Verdauungsorgane und wird fast ohne jeden Energieverlust als Fett abgelagert. Die Praxis scheut sich noch, vom Fett als Mastfutter ausgiebigen Gebrauch zu machen und zieht im allgemeinen die Kohlehydrate vor. Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, daß dieser Standpunkt aufzugeben ist und daß große, ja sogar gewaltige Mengen Fett (— von gewissen krankhaften Veränderungen des Magens und des Darmes abgesehen —) vortrefflich vertragen werden und Erfolge zeitigen, die von überreichlicher Kohlehydratzufuhr kaum erreicht, geschweige denn übertroffen werden können.«

Die jüngste Zeit hat ein neues von FALTA inauguriertes Mastmittel zu Ehren gebracht: Das Insulin, welches derart wirkt, daß es die Verwertung des Zuckers und damit direkt oder indirekt die Ablagerung des Fettes begünstigt. — Bei Abmagerung in Erschöpfungszuständen, nach schweren Operationen u. dgl. scheint es rasche Erfolge zu zeitigen[2]).

Fettbegierde und Widerwille gegen Fett.

Fett gehört zu jenen Nährstoffen ohne die eine rationelle Ernährung überhaupt nicht möglich ist. ARNOLD DURIG[3]) spricht sich darüber folgendermaßen aus:

»HINDHEDE hat in einem heroischen Selbstversuche nachgewiesen, daß es gelingt, einen Menschen durch 440 Tage ohne jegliche Fettzufuhr bei

---

[1]) In neueren Versuchen aus dem Laboratorium von Graham Lusk (WIERZUCHOWSKI and LING, Journ of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 697) ist die Fettproduktion aus Kohlehydrat bei einem jungen kastrierten Schweine genau verfolgt worden. Die Fettbildung konnte innerhalb eines Tages fast 1% des Körpergewichtes betragen und der Stoffwechsel um 100% über das Niveau des Grundumsatzes ansteigen. Der respiratorische Quotient CO_2/O war außerordentlich hoch — bis 1,58, d. h. es wurde im Verhältnis zur gebildeten Kohlensäure auffallend wenig Sauerstoff von außen her aufgenommen — offenbar deshalb, weil beim Übergange von Zuckerketten . . . - - CH.(OH) — CH(OH) — . . . in Fettsäureketten . . . — CH_2 — CH_2 — . . . erhebliche Mengen von Sauerstoff für die Verbrennungsvorgänge im Körper disponibel geworden sind.

[2]) W. FALTA (Wien), Wiener Klin. Wochenschr. 1925. — R. BAUER und NYIRI (Wien), Med. Klin. 1925. — E. VOGT (Tübingen), Münchner Med. Wochenschr. 1926.

[3]) A. DURIG, Die physiologischen Grundlagen der Ernährung mit besonderer Berücksichtigung der Ernährung bei der Tuberkulose — Wien, Handb. der Tuberkulosetherapie von LÖWENSTEIN, S. 768.

normalem Wohlbefinden zu erhalten. Dies ist in der Tat eine theoretisch sehr bemerkenswerte und wertvolle Feststellung. In der Ernährungspraxis liegen die Dinge aber doch anders. Sehen wir ganz vom Diabetiker ab, der ohne Fett einfach verhungern müßte, so tritt die große Schwierigkeit einer Ernährung ohne Fett schon beim Schwerarbeiter auf. Ohne Fett wird sein Nahrungsvolum zu groß und er wird außerstande gesetzt, das, was er zur Deckung seines Kalorienbedarfes benötigt, tatsächlich zu verzehren. Während der Kriegszeit mußten daher, trotz der außerordentlichen Fettknappheit, den Bergwerksarbeitern und Schwerarbeitern in den Betrieben Fettzulagen ausgesetzt werden. Aber auch bei der Bevölkerung stellte sich zu Ende des Krieges bei der protrahiert fortgesetzten fettarmen Kost eine unstillbare Gier nach Fett triebartig ein . . . Versuche an Schweinen und Ferkeln haben übrigens ergeben, daß fettfrei ernährte Tiere trotz kalorisch vollkommen zureichender, ja reichlicher Ernährung und gleichem Eiweißgehalt ihres Futters viel leichter an Tuberkulose zugrunde gehen. Auch sie vermögen das fehlende Fett nicht vollständig zu ersetzen.«

Hier gelangen wir aber bereits in die Sphäre der »Vitamine«, die uns erst in einer späteren Vorlesung beschäftigen sollen.

Leider ist, wie DURIG auseinandersetzt, bei fieberhaften Erkrankungen die Fettaufnahme meist stark in Mitleidenschaft gezogen und wird der Genuß fettreicher Speisen meist instinktiv abgelehnt. Es ist von der größten Wichtigkeit, daß eine derartige Abneigung während der Rekonvalescenz vorsichtig überwunden wird.

Bei chronisch fiebernden Tuberkulösen scheinen die Verhältnisse insofern günstiger zu sein, als solche vielfach große Mengen von Butter und Fetten zu verzehren imstande sind, was eine Mastkur wesentlich erleichtert. Eine Mastkur ohne Fett durchzuführen ist eine unmögliche Sache und jede Kost erscheint unrationell, wenn sie allzu fettarm ist. Unter Umständen kann die Hälfte einer Mastkost von 4000—5000 Kalorien durch Fett gedeckt werden. Es scheint übrigens, daß auch Durchschnittsmenschen mit einigem Training Fettmengen von 300 g pro Tag ganz gut bewältigen können. »Im Haushalt wird in der Erwägung, daß Fett ein teures Nahrungsmittel sei, meist viel zu sehr mit dem Fett gespart. Die Hausfrau pflegt nur den Preis für das Gewicht, nicht aber den Nährwert gegenüber dem Preis in Rechnung zu stellen. Volksaufklärung, dahingehend, daß Fett heute zu den billigsten Lebensmitteln trotz seines hohen Preises pro Kilo gehört, ist darum dringend nötig. Es muß auch gegen das Vorurteil gegen die viel wohlfeileren pflanzlichen Fette, die energetisch dem animalen Fette vollkommen gleichwertig im Körper verwertet werden, Stellung genommen werden«[1].

Nährwert und Preis des Fettes.

Höchst lehrreich ist auch folgende Berechnung DURIGS: Im Februar 1922 kostete in Wien 1 Kalorie in Form von

Mehl	20	Heller
Margarine.	25	»
Milch.	70	»
Wurst	80	»
Kohlrüben	83	»
Sauerkraut	88	»
Fleisch	140	»

[1]) A. DURIG l. c. S. 768—771.

Ist Alkohol ein geeignetes Mittel zur Fettmast?

Schließlich möchte ich noch die vieldiskutierte Frage kurz berühren, ob Alkohol als ein geeignetes Mittel erscheint, um Fettmast zu therapeutischen Zwecken zu erzielen. Der Umstand, daß viele Gewohnheitstrinker über ein stattliches Fettpolster verfügen, könnte leicht zu einer derartigen Annahme verführen. Es kann nach den Untersuchnngen DURIGS und seiner Mitarbeiter[1]) keinem Zweifel unterliegen, daß selbst zu einer Zeit, wo der Körper mit Kohlehydraten überladen ist und sicherlich das lebhafteste Bestreben hat, sich durch Verbrennung dieses Überschusses von Kohlehydraten zu entledigen, durch Alkohol eine Einschränkung der Kohlehydratverbrennung herbeigeführt wird. Durch Alkohol wird Kohlehydrat gespart und der Alkohol verbrennt unter Verwertung seines vollen Brennwertes als Ersatz für Kohlehydrat. Die Bewertung des Alkohols als Nahrungsmittel ist aber nicht etwa ein Beweis dafür, daß er als gutes und zweckmäßiges Nahrungs- oder gar Mastmittel gelten dürfe. Schon die Feststellung, daß bereits geringe Dosen von Alkohol beim arbeitenden Menschen schädigend auf den Umsatz bei der Arbeitsleistung einwirken, spricht gegen eine solche Auffassung. Ich kann auch hier wohl schwerlich etwas Besseres tun, als wenn ich DURIG selbst das Wort überlasse[2]):

»Die Alkoholkalorie gehört zu den teuersten Kalorien. Sie ist nicht nur teuer durch die industrielle Darstellung der alkoholischen Getränke, sondern besonders auch durch die hohen Auflagen seitens des Staates und der Gemeinden ... Es ist geboten, den Kranken nicht zum Alkoliker zu erziehen, sondern ihm im Gegenteil den Nachweis zu erbringen, daß eine Verordnung von Alkohol vollkommen überflüssig ist. Es mag ja sein, daß in bestimmten Fällen schwer zu ernährender Hochfiebernder vorübergehend die Verabreichung von alkoholischen Getränken notwendig und vorteilhaft ist, — auf die Dauer kann ihrer aber vollständig entraten werden. Für manche Menschen ist eine geringe Menge Wein oder Bier als gewöhntes Genußmittel allerdings schwer zu entbehren; man wird sie daher im Beginne einer Ernährungskur schwer ausschalten können, immerhin aber gut tun, ihren Gebrauch auf das Äußerste einzuschränken ... Was an Nährwert durch alkoholische Getränke ersetzt werden kann, ist ja ohnehin nicht der Rede wert. Als Stomachikum mag eine ganz geringe Menge Wein oder Bier ja ab und zu eine gewisse Berechtigung haben. Bei diesem Zwecke wird man ja nicht um den Kaloriengeldwert fragen. Vollkommene Gegenanzeige gegen alkoholische Getränke liegt bekanntermaßen z. B. bei Hämoptoë vor.«

---

[1]) O. TÖGEL, E. BRZEZMA, A. DURIG (Hochsch. f. Bodenkultur, Wien), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 296.

[2]) A. DURIG l. c. S. 890.

LXV. Vorlesung.

Fettbildung aus Zucker und Eiweiß — Fettdegeneration und Fettinfiltration — Fettspaltende Blut- und Organfermente — Fettbestimmung.

Fettbildung aus Kohlehydrat.

Die Fettbildung aus Zucker ist ein Vorgang, der sich bei der künstlichen Mästung von Tieren in größtem Stile vollzieht. So ist z. B. berechnet worden, daß ein mit Reis gemästetes Schwein, das im Laufe von drei Monaten 22 kg Fett angesetzt hatte, im Futter nur $1/3$ kg fertiges Fett erhalten, den Rest aber im wesentlichen aus Nahrungskohlehydrat aufgebaut hatte[1]). Bei einem andern mit Reis gefütterten Schwein wurde berechnet, daß es von 9000 Nahrungskalorien eine Fettmenge entsprechend 3,900 Kalorien angesetzt habe, die zu 90% der verfütterten Stärke entstammten[2]).

Das aus Kohlehydrat auf synthetischem Wege entstandene Depotfett ist härter als dasjenige Fett, das aus abgelagertem Nahrungsfett entstammt. Man hat Betrachtungen darüber angestellt, wie klug Mutter Natur auch in diesem Punkte sei: Ein Walfisch der im eiskalten Polarmeere schwimmt, deponiert ein leichtflüssiges Fett in seiner Unterhaut, das im wesentlichen den flüssigen Tranen andrer Polartiere entstammt und das die Kälte des umgebenden Mediums zu ertragen vermag, ohne zu erstarren. Ein Neger dagegen, der sich unter den Strahlen der Tropensonne etwa mit pflanzlicher Stärkenahrung ein Ränzlein angemästet habe, könne sich glücklich preisen, weil sein Fett hartes, hochschmelzendes Fett sei. Allzu ernst möchte ich derartige Betrachtungen schon darum nicht nehmen, weil meines Wissens auch der Neger unter der Tropensonne doch wohl schwerlich eine höhere Normaltemperatur aufweist als ein wohltemperierter Mitteleuropäer.

Die Jodzahl des Fettes mit Kohlehydraten gemästeter Gänse ist niedriger gefunden worden als diejenige von Gänsen, bei gewöhnlichem Futter (63 gegen 77)[3]). Es hat sich herausgestellt, daß Ferkel ein weiches Fett aufweisen, das von zugefüttertem Fette abstammt, ältere Schweine aber hartes Fett, das aus zugeführtem Stärkefutter aufgebaut worden ist. Es scheint sich bei diesem natürlichen Härtungsvorgange vor allem um eine Abnahme von Linolsäure zu handeln, während die relative Menge der Ölsäure nur wenig verändert, diejenige der gesättigten Fettsäuren aber vermehrt erscheint[4]).

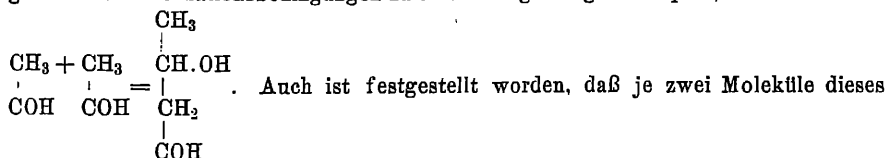
Das Problem, durch welche chemische Umsetzungen sich Zucker in Fett umwandelt, ist über das Stadium der Hypothese noch nicht hinausgelangt. Der Umstand,

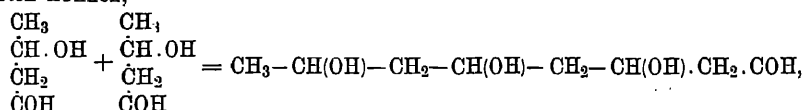
1) Nach Soxhlet.
2) Nach Meissl vgl. L. F. Meyer, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 427—429.
3) Nach Rosenfeld.
4) Ellen and Haskins (Washington), Journ. of. biol. Chem. 1925, Vol. 66, p. 101.

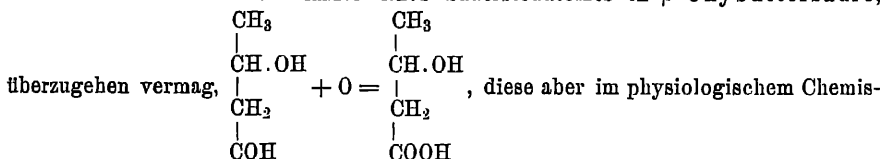
daß die am Aufbaue der Fette beteiligten hohen Fettsäuren eine gerade Zahl von Kohlenstoffatomen aufweisen, legt die Vermutung nahe, daß zwei Kohlenstoffatome enthaltende Komplexe beim Aufbau der langen Ketten beteiligt sein könnten. Im Anschlusse an Anschauungen von NENCKI und HOPPE-SEYLER stellt sich MAGNUS-LEVY[1]) vor, daß die Fettbildung aus Zucker etwa derart zustande komme, wie die bakterielle Buttersäuregärung, nämlich auf dem Wege der Milchsäure und des Azetaldehyds[2]). Bekanntlich können aus einem Moleküle Zucker je zwei Moleküle Milchsäure entstehen ($C_6H_{12}O_6 = 2 C_3H_6O_3$); diese letztere kann aber auf oxydativem Wege Azetaldehyd liefern:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH\,OH \\ COOH \end{matrix} + O = \begin{matrix} CH_3 \\ COH \end{matrix} + CO_2 + H_2O.$$

Dieser wandelt sich unter gewissen Kondensationsbedingungen zu einem viergliedrigen Komplex, dem Aldol um:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COH \end{matrix}$$

Auch ist festgestellt worden, daß je zwei Moleküle dieses letzteren in vitro zu einem Komplexe von acht Kohlenstoffatomen zusammentreten können,

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH.OH \\ CH_2 \\ COH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ CH.OH \\ CH_2 \\ COH \end{matrix} = CH_3-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH(OH).CH_2.COH,$$

dessen Umwandlung in n-Oktylsäure $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$ im Laboratorium leicht gelungen ist[3]). Schließlich ist es sicherlich beachtenswert, daß das Aldol durch Aufnahme eines Sauerstoffatomes in β-Oxybuttersäure,

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COH \end{matrix} + O = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

überzugehen vermag, diese aber im physiologischem Chemismus der Fettsäuren zweifellos eine wichtige Rolle spielt, auf die ich in der nächsten Vorlesung noch ausführlich zurückkommen werde. Es ist aber dennoch sehr wohl denkbar, daß der Weg vom Zucker zum Fette auch ein ganz anderer ist und gar nicht über die Milchsäure und den Azetaldehyd führt. Es ist eben heute noch ganz unmöglich, darüber irgend etwas Positives auszusagen[4]).

Bei einem Tiere, das nach einer Hungerperiode eine kohlehydratreiche Mahlzeit erhalten hatte, ist ein Hinaufschießen des respiratorischen Quotienten bis über zwei, also zu einer ganz ungewöhnlichen Höhe, beobachtet worden. Man hat diese Erscheinung mit Recht als Ausdruck einer Fettbildung aus Zucker gedeutet. Es liegt ja auf der Hand, daß, wenn

---

[1]) A. MAGNUS-LEVY und F. MEYER, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4, S. 472–474.

[2]) A. MAGNUS-LEVY, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin, 15. März 1902 u. a.

[3]) H. ST. RAPER, Journ. Chem. Soc. 1907, Vol. 91, p. 1831; Proc. Chem. Soc. 1907, Vol. 23, p. 235, zit. n. Chem. Zentralbl. 1908 I, S. 223.

[4]) In diesem Zusammenhange sind Versuche von J. S. MACLEAN und DOROTHY HOFFERT (Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 273) von Interesse, welche die Fettbildung in Hefen betreffen. Zusatz von Phosphatpuffermischung zu in Zuckerlösung aufgeschwemmter Hefe begünstigt nicht nur die Kohlehydrat sondern auch die Fettbildung in Hefe. Wurde statt Glukose Fruktose benutzt, so konnte die Fettbildung auf das Doppelte gesteigert werden.

hohe Fettsäuren aus Zucker entstehen und $\begin{matrix} \vdots \\ CH.OH \\ CH.OH \\ CH.OH \\ \vdots \end{matrix}$ -komplexe in $\begin{matrix} \vdots \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ \vdots \end{matrix}$ -Ketten übergehen, dabei Sauerstoff disponibel werden muß. Daher wird sich die Sauerstoffaufnahme vermindern und dementsprechend die Relation $\frac{\text{Kohlensäureabgabe}}{\text{Sauerstoffaufnahme}}$ vergrößern[1]).

Die Frage, wo sich die Fettbildung aus Zucker denn eigentlich abspielt, wird dahin beantwortet, daß wahrscheinlich die Fettdepots selbst der Schauplatz dieses Vorganges sind. Als erstes Zeichen desselben wird Glykogen (bis zu 6 %) darin abgelagert. Dagegen fehlt das Glykogen in stabilem Fette, dem eine rein mechanische Funktion zukommt, wie z. B. dem Fette der Augenhöhle. Fettgewebe enthalten auch diastatische Fermente. Bringt man glykogenhaltiges Fettgewebe in Phosphatpuffermischung ein, so vollzieht sich darin eine Glykolyse unter Milchsäurebildung[2]).

Fettbildung aus Eiweiß Fettdegeneration und Fettinfiltration.

Wir wenden uns nunmehr einem schwierigen und verwickelten Probleme zu, das ein halbes Jahrhundert lang im Vordergrunde des Interesses von Stoffwechselphysiologen und Pathologen gestanden hat: der Frage der Fettbildung aus Eiweiß.

Die Lehre von der Metamorphose von Eiweiß zu Fett nimmt einerseits von den mikroskopischen Beobachtungen R. VIRCHOWS über fettige Degeneration von Organen, andrerseits aber von Stoffwechseluntersuchungen[3]) ihren Ausgangspunkt.

Entstehung von Fett aus Eiweiß im Stoffwechsel.

In den Jahren 1862—1871 hat CARL VOIT gemeinsam mit PETTENKOFER in einer Reihe umfangreicher Arbeiten die Lehre begründet, daß das Eiweiß die Hauptquelle des Fettes im Organismus sei. Dezennienlang stand die Stoffwechselphysiologie unter dem Zeichen dieser, von der großen Autorität ihrer Begründer gestützten Doktrin, bis dieselbe durch E. PFLÜGERS gewichtige Angriffe erschüttert worden ist. »Diese berühmten Versuche von VOIT und PETTENKOFER«, schrieb PFLÜGER anfangs der neunziger Jahre, »beweisen nichts für die Fettbildung aus Eiweiß. Denn die hier in Betracht kommenden Bilanzrechnungen dieser Forscher sind im wesentlichen das Ergebnis einer falschen Annahme über die Elementarzusammensetzung des mageren Fleisches, die VOIT nicht auf Grund von Analysen, sondern nach Gutdünken gewählt hat und zwar im Widerspruch mit allgemein als zuverlässig anerkannten Analysen andrer Forscher; ja sogar im Widerspruch mit den Ergebnissen seiner eigenen Analysen. Auf solcher Grundlage ruht für die Mehrzahl der Physiologen das heutige Gebäude des Stoffwechsels«. Diesen Angriffen gegenüber hat sich die VOITsche Schule energisch zur Wehr gesetzt und

---

1) WESSON (Nashville), Journ. of. biol. Chem. 1927, Vol. 73, p. 507.

2) E. WERTHEIMER (Halle), Physiol. Tagung Frankfurt 1927. — Pflügers Arch. 1927, Bd. 217, S. 728. — Es ist der Übergang von Glukose, Lävulose, Galaktose, Fruktosediphosphorsäure und Dioxyaceton in Milchsäure beobachtet worden. Die Gegenwart von Phosphat ist dazu notwendig.

3) **Literatur über Fettbildung aus Eiweiß im Stoffwechsel:** G. ROSENFELD, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 655—699. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 511—512. — A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S 451—453. — L. F. MEYER, ebenda, neue Aufl. 1925, Bd. 8, S. 430—433.

insbesondere E. VOIT, M. CREMER und M. GRUBER haben neue Argumente für die Retention eines Kohlenstoffrestes nach Fleischfütterung herbeigebracht, der nicht durch den Kohlehydratgehalt der Nahrung gedeckt erschien, daher als Fettbildung aus Eiweiß gedeutet worden ist. PFLÜGER ist mit immer neuen Einwendungen zu Felde gerückt, über deren Berechtigung man verschiedener Meinung sein konnte und auch wirklich war. Heute hat sich die ganze Frage insofern verschoben, als man, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, die Zuckerbildung aus Eiweiß als gegebene Tatsache ansehen muß, die Fettbildung aus Zucker aber unmöglich bezweifelt werden kann. Daraus ergibt sich aber die logische Schlußfolgerung, daß im Organismus auch die Möglichkeit einer Fettbildung aus Eiweiß gegeben sein muß. Eine andere Frage ist allerdings die, ob unter praktisch gegebenen Bedingungen eine solche Möglichkeit zur Wirklichkeit wird. Bei Verfütterung außerordentlich großer Eiweißmengen könnte man immerhin daran denken. MAGNUS-LEVY meint, praktisch komme einer etwaigen Entstehung von Fett aus Eiweiß keine große Rolle zu, wenngleich die Möglichkeit einer solchen zugestanden werden müsse. Auch ist es dabei nicht gerade erforderlich, daß der Weg über den fertigen Zucker führt; denn wenn wir uns etwa vorstellen, daß drei Zweikohlenstoffkomplexe, welche aus Bausteinen des Eiweißmoleküles stammen, sich zu Zuckermolekülen zusammenfügen, können wir uns ebenso gut vorstellen, daß acht oder neun solcher Komplexe, wenn nötig, die langen Fettsäureketten aufbauen. Wann wird dies aber nötig sein? »Da wo Kohlehydrate und Fette im Stoffwechsel zur Verfügung stehen, liegt zu ihrer Bildung aus Eiweiß kein Anlaß vor. Wo aber bei Kohlehydratmangel Zucker aus Eiweiß in größeren Mengen entsteht, scheint er für die unmittelbaren Bedürfnisse des Körpers gebraucht zu werden, soweit er nicht, wie im Diabetes, aus geschieden wird. Hat sich bei einseitigster Eiweißüberfütterung im Tierexperimente eine Fettbildung in ausgedehntem Maße nicht nachweisen lassen, so wird sie sicher unter den natürlichen Lebensbedingungen des Fleischfressers keine irgendwie beachtenswerte Rolle spielen«[1]). Dagegen hat z. B. A. BOGDANOW aus seinen Untersuchungen über Ferkelmast den Schluß gezogen, daß die Fettbildung aus Eiweiß wenigstens wahrscheinlich sei[2]).

Man hat bei Entwicklung des Forelleneies eine Zunahme des Fettgehalts gefunden, die auf Umwandlung von Eiweiß in Fett bezogen worden ist, da das unentwickelte Ei einen größeren Vorrat an Glykogen oder Zucker nicht einschließt, es wäre denn, daß Glykoproteide vermöge der im Eiweiß gebundenen Kohlehydratgruppe hier in Betracht kommen[3]). Auch enthalten die frisch ausgekrochenen Larven des Riesensalamanders anscheinend um 6—8 % Fett mehr als die Eier, was auf Fettbildung aus Vitellin bezogen worden ist[4]).

Sei dem wie immer: Sie sehen, daß der große Streit um die Fettbildung aus Eiweiß im Stoffwechsel sich sozusagen im Sande verlaufen oder richtiger gesagt, daß er seine natürliche Lösung gefunden hat. Ich kann es mir nicht versagen, die moralische Betrachtung daran zu knüpfen,

[1]) A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER l. c. S. 453.

[2]) E. A. BOGDANOW (Moskau 1909), (russisch), zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1909, Bd. 39, S. 585.

[3]) F. TANGL und FARKAS (Budapest), Pflügers Arch. 1904, Bd. 104, S. 624.

[4]) J. F. Mc. CLENDON, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 21, p. 269.

daß, wenn es schon bei Erledigung privater Differenzen nicht immer ohne Gemütsaufregungen abgehen kann, man doch wenigstens wissenschaftliche Meinungsverschiedenheiten stets aequo animo und ohne Verdruß behandeln und darauf vertrauen sollte, daß mit fortschreitender Erkenntnis das Richtige sich ganz von selbst seine Anerkennung erringen muß. Ich will aber objektiverweise doch gleich hinzufügen, daß es hier, wie auch sonst des öfteren, viel leichter und bequemer ist, anderen gute Ratschläge zu geben, als selbst darnach zu handeln.

Bisher haben wir uns aber erst mit einer Seite des Problems der Fettbildung aus Eiweiß beschäftigt, nämlich mit derjenigen, die uns dasselbe im Stoffwechselexperimente darbietet. Das Problem hat aber noch zahlreiche andre Seiten, mit denen wir uns der Reihe nach beschäftigen müssen. Ich will dabei auf eine historische Entwicklung der Frage von vornherein verzichten, mich vielmehr mit einer Erläuterung des gegenwärtigen Standes derselben begnügen.

Fettphanerose bei der Autolyse.

Ich möchte dabei mit den einfacheren Erscheinungen beginnen und dann erst zu den komplizierteren fortschreiten. So mag denn zunächst von der »fettigen Degeneration« von Geweben die Rede sein, die man außerhalb des Organismus der Autolyse unterworfen hat. Denn hier fällt von vornherein ja die Möglichkeit weg, daß das Fett auf der Blutbahn herbeigeschleppt und durch Infiltration abgelagert worden ist. Wenn man nun (wie dies von zahlreichen Autoren beobachtet wurde)[1] bei der Organautolyse histologische Bilder erhält, welche durchaus an die fettige Degeneration erinnern, so sind hier eben nur zwei Möglichkeiten gegeben; entweder wird Fett durch fermentative Vorgänge neu gebildet; oder aber es wird Fett, das zwar auch schon früher vorhanden, aber weder direkt sichtbar, noch mit den üblichen Färbungsmethoden nachweisbar war, durch die autolytischen Vorgänge unsrer Wahrnehmung zugänglich gemacht: ein Vorgang, für den neuerdings der recht bezeichnende Ausdruck »Fettphanerose« geprägt worden ist. Eine große Anzahl exakter Untersuchungen, so insbesondere die auf F. Hofmeisters Veranlassung ausgeführten Arbeiten von F. Kraus[2] und von F. Siegert[3], ferner diejenigen von G. Rosenfeld[4] und A. Slosse[5], sowie mehrere Arbeiten aus dem medizinisch-chemischen Institute in Tokio[6], haben ergeben, daß bei der bakterienfreien Autolyse von einer Neubildung hoher Fettsäuren keine Rede sein kann. Einige gegenteilige Angaben[7] sind demgegenüber meines Erachtens ganz und gar nicht beweisend, schon darum nicht, weil die Technik derselben keineswegs einwandfrei ist. Auch geht es durchaus nicht an, für dergleichen Zwecke den rohen Ätherextrakt einfach als Fett in Rechnung zu bringen;

---

[1] Vgl. die ältere Literatur über fettige Degeneration bei der Autolyse, G. Roseneeld, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 89—94.

[2] Fr. Kraus (Labor. F. Hofmeister, Prag), Arch. f. exper. Pathol. 1897, Bd. 22, S. 174.

[3] F. Siegert (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 1, S. 114.

[4] G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 90.

[5] A. Slosse (Brüssel), Arch. internat. de Physiol., Bd. 1, S. 384, zit. n. Biochem. Zentralbl. 1904, Bd. 3. Nr. 711.

[6] Kohshi Ota, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29 I, S. 1. — N. Shibata, Ebenda 1911, Bd. 31, S. 321.

[7] Kotsowski, Waldvogel, Leathes; vgl. die Kritik von J. Meinertz (Labor. Thierfelder), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 371.

man muß vielmehr durch ein eingreifendes Verseifungsverfahren, (wie dies bei den Methoden von LIEBERMANN, sowie bei derjenigen von KUMAGAWA und SUTO[1]) geschieht), das Gewebe vollkommen zerstören und die hohen, in Wasser schwer löslichen Fettsäuren als solche bestimmen.

Da es sich nach der gangbaren Auffassung, wie ich Ihnen später auseinandersetzen werde, bei der Bildung einer Fettleber im Anschlusse an Phosphorvergiftung um Einwanderung von Fett von der Blutbahn her, also um eine Fettinfiltration, handelt, mußte es im höchsten Grade auffallend erscheinen, daß es nach Angabe von MAVRAKIS[2]) gelingt, das bekannte mikroskopische Bild der fettigen Degeneration zu erhalten, wenn man eine wässerige Suspension von gelbem Phosphor in einen Pfordaderast einer aus der Zirkulation ausgeschalteten Leber injiziert und diese sich selbst überläßt. Ich habe einen meiner Schüler[3]) veranlaßt, diesen Versuch zu wiederhohlen. Dieser vermochte sich auch tatsächlich davon zu überzeugen, daß man unter den erwähnten Versuchsbedingungen Organveränderungen erzeugen kann, die histologisch dem Bilde der Fettdegeneration durchaus gleichen. Genaue Analysen belehrten uns jedoch darüber, daß es sich auch in diesem Falle nicht etwa (wie MAVRAKIS gemeint hatte) um eine Fettneubildung durch Umwandlung des Albumins des Zellplasmas handelt, vielmehr um ein durch die gesteigerte Organautolyse bedingtes, histologisches Sichtbarwerden von schon vorhandenem, früher aber unsichtbarem Fett.

Ich gelange also zu dem Ergebnisse, daß eine Neubildung hoher Fettsäuren aus Eiweiß bei der Autolyse nicht nur nicht bewiesen, sondern sogar in hohem Grade unwahrscheinlich geworden ist und daß alle hier in Betracht kommenden mikroskopischen Wahrnehmungen in vollkommen befriedigender Weise als »Fettphanerose« gedeutet werden können.

Wesen der Fettphanerose.

Sind wir nun imstande, der Erscheinung der Fettphanerose eine präzise chemische Deutung zu geben? Vor allem: handelt es sich dabei um einen Vorgang chemischer oder physikalischer Natur? Ich glaube, daß beides der Fall ist. Wir müssen uns vergegenwärtigen, daß gerade die im Inneren der Organzellen enthaltenen Fettsubstanzen zum großen Teile nicht aus neutralem Fette, vielmehr aus Phosphatiden verschiedener Art bestehen. Es ist nun sicherlich ein durchaus berechtigter Gedankengang, wenn man, (wie dies FRIEDRICH v. MÜLLER schon vor vielen Jahren getan hat), Veränderungen, die sich mit derartigen Phosphatiden bei der Organautolyse vollziehen, mit der Fettphanerose in Zusammenhang bringt. Doch kommt man schließlich auch ohne eine derartige Annahme aus, wenn man sich vorstellt, daß die Zellen infolge autolytischer Vorgänge das Vermögen verloren haben, das Fett in gelöstem Zustande zu erhalten[4]), wobei auch Quellungs-, Koagulations- und Säuerungsvorgänge etwa mit im Spiele sein dürften. Auch könnte man

---

[1]) Bezügl. der **Literatur über die Methoden der Fettanalyse** vgl. die Artikel von RÖHMANN, ROSENFELD, sowie von KUMAGAWA und SUTO in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 1911, Bd. 5 I, S. 477—488.

[2]) C. MAVRAKIS (Athen), Arch. (f. An.) und Physiol. 1904, S. 94.

[3]) P. SAXL (unter Leitung von O. v. Fürth), Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 447. — L. HESS und P. SAXL (Klinik von Noorden, Wien), Virchows Arch. 1910, Bd. 202, S. 148; vgl. auch A. KRONTOWSKI (Kiew), Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 54, S. 479.

[4]) K. HELLY, Zentralbl. f. Pathol. 1914, Bd. 25, S. 13. — BERCZELLER, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 193. — J. FEIGL, Biochem. Zeitschr 1918, Bd. 90, S. 1.

an echte chemische Verbindungen zwischen Fettsäuren und Eiweißkörpern (»Lipoproteide«) denken, welche bei der Autolyse gespalten werden.

Es ist in dieser Hinsicht lehrreich, daß amidartige Verbindungen zwischen hohen Fettsäuren und Aminosäuren, (wie sie einerseits von S. Bondi[1]), andrerseits von Abderhalden[2]) und ihren Mitarbeitern auf synthetischem Wege hergestellt worden sind), zum Unterschiede von den freien Fettsäuren in Äther unlöslich sind, Fettfärbungsmittel nicht aufnehmen und daß sie durch die Fermentwirkung autolysierender Organe (nicht aber durch Trypsin) in ihre Komponenten gespalten werden.

Nachdem wir uns nunmehr über diesen Gegenstand einigermaßen klar geworden sind, können wir weitergehen und unsere Aufmerksamkeit anderen Beispielen angeblicher Fettbildung aus Eiweiß zuwenden.

Bildung höherer Fettsäuren durch Mikroorganismen.

Da begegnen wir zunächst der für das Verständnis des ganzen Problems bedeutsamen Tatsache, daß wir das Vermögen der Fettbildung aus Eiweiß, (welches wir dem tierischen Organismus, wenn auch nicht gerade ganz abstreiten, so doch vorderhand nur, wenn wir an die Zuckerbildung aus Proteinen denken, bedingungsweise und mit allen Vorbehalten zuerkennen dürfen), für die niederen pflanzlichen Organismen unbedingt gelten lassen müssen. Schon Emmerling hat bei Züchtung von Staphylococcus pyogenes aureus auf Eieralbumin die Bildung höherer Fettsäuren behauptet. Vor allem aber scheinen mir Versuche amerikanischer Autoren[3]) in dieser Hinsicht eindeutig zu sein. Es hat sich nämlich gezeigt, daß, wenn man Bacillus pyocyaneus auf zucker- und fettfreien Eiweißnährböden kultiviert, so reichliche Mengen von Fettsubstanzen gebildet werden, daß sich dieselben auf der Oberfläche der Kulturen in Gestalt mikroskopischer Kristallnadeln abscheiden.

Hoffmanns Fliegenmadenversuch.

Das Vermögen der Mikroorganismen, Fettsäuren aus Eiweiß neuzubilden, macht einiges andere verständlich: Vor allem den berühmten Fliegenmadenversuch, den Franz Hoffmann anfangs der siebziger Jahre ausgeführt hat. Derselbe hat in einer Portion von Fliegeneiern den Fettgehalt bestimmt, sodann den Rest derselben auf defibriniertem Blute zur Entwicklung gebracht; da stellte es sich denn heraus, daß der Fettgehalt der Maden die Summe des Eierfettes und Blutfettes um das Zehnfache übertraf. Schon Pflügers Scharfsinn hat diesem Versuche, der später mit unsicherem Erfolge von Otto Frank wiederholt worden ist, die anscheinend zutreffende Deutung gegeben, daß es vermutlich die ungeheuren Mengen von Bakterien in den Kulturen waren, welche das Kunststück zuwege gebracht hatten, Fettsäuren aus Eiweißmaterial neu aufzubauen.

Neuerdings hat allerdings ein japanischer Autor[4]) Fliegenmaden auf angeblich »vollkommen kohlehydratfreiem« Blutfibrin kultiviert. Die Schimmelpilze und Bakterien, die sich bei dem Versuche entwickelt haben, sollen eher Fett gespalten als neugebildet haben. Daher wird aus diesem Versuche erschlossen, daß Fettbildung aus Eiweiß im Tierkörper möglich sei. Nach neuen Versuchen jedoch, die kürzlich Z. Dische[5]) in meinem Laboratorium ausgeführt hat, enthält ausgewaschenes aus dialysiertem Plasma gewonnenes Fibrin noch reichlich an Eiweiß gebundenes Kohlehydrat. Ich muß daher die Beweiskraft dieses Versuches bezweifeln[6]).

---

[1]) S. Bondi gemeinsam mit Th. Frankl und F. Eissler (Labor. J. Mauthner, Wien), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 17 und 1910, Bd. 23.

[2]) E. Abderhalden und C. Funk, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65, S. 61.

[3]) S. P. Beebe und B. H. Buxton (Cornell Univ. New York), Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 12, p. 466.

[4]) F. Nakashita, Tokyo Journ of Biochem. 1922, Vol. 1, p. 261.

[5]) Z. Dische, unveröffentlichte Versuche.

[6]) Pavy hat bereits 1895 geschrieben (Physiologie der Kohlehydrate S. 35): »Fibrin, gewonnen durch Schlagen frischentnommenen Blutes, Auswaschen des Faserstoffs mit Wasser bis zur Entfärbung, Entwässern in Alkohol. Die erhaltene reduzierende Substanz betrug in einen Fall 22,07%, in einem anderen 22,72%.

Adipocire.

Ein weiteres Naturrätsel, das immer wieder als Beispiel einer Fettbildung aus Eiweiß im tierischen Organismus verwendet worden ist, ist die Leichenwachsbildung[1]. Bekanntlich bildet sich die Adipocire namentlich dort, wo Leichen oder Leichenteile an feuchten Orten begraben liegen oder sich in Berührung mit Wasser befinden; dabei erscheinen Muskeln oder Weichteile durch eine Masse ersetzt, welche aus einer Mischung von hohen Fettsäuren in freier Form mit Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalzen der Palmitin- und Stearinsäure besteht. Während man früher geneigt war, die Leichenwachsbildung als direkte Umwandlung von Fett in Eiweiß zu deuten, nimmt man gegenwärtig vielfach an, daß es sich nur um von vorneherein vorhandene Fettsäuren handelt; durch die Wirkung von Lipasen und Fäulnisbakterien sollen die Neutralfette in ihre Komponenten gespalten, die Fettsäuren durch Verbindung mit dem bei der Fäulnis gebildeten Ammoniak gelöst werden, worauf die Seifenlösung die Weichteile durchtränkt und durchsickert; durch Umsetzung der Ammoniumseifen mit Calcium- und Magnesiumsalzen soll es dann zur Bildung schwerlöslicher Niederschläge kommen. Nun liegen aber auch Angaben vor, denen zufolge die Gesamtmenge hoher Fettsäuren bei der Leichenwachsbildung eine erhebliche Zunahme erfahren haben soll. Es ist angesichts der großen methodischen Fehler welche den älteren Analysen anhaften, außerordentlich schwer, dieselben richtig zu bewerten. Es scheint mir aber, daß, auch wenn man eine Neubildung hoher Fettsäuren bei der Adipocirebildung anerkennen will, dieselbe durch die Tätigkeit von Bakterien ausreichend erklärt werden dürfte.

Eine neue Untersuchung hat ergeben, daß ein Leichenwachs hauptsächlich aus freien Fettsäuren bestand, daneben fanden sich Kalk- und Magnesia- neben wenig Alkali und Ammoniakseifen[2]. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei der Leichenwachsbildung ein typisches Beispiel von Autoreduktion vorliegt, nicht unähnlich jenem Vorgange, der sich bei der künstlichen Härtung von Fetten abspielt und bei dem eine Hydrierung ungesättigter Fettsäuren sich vollzieht. Dem entsprechend wurde die Jodzahl, der Norm des Menschenfettes von 60—75 gegenüber, auf 7—11 vermindert gefunden[3].

Fettbildung bei der Reifung des Käses.

Ganz Ähnliches gilt für das alte Problem der Fettbildung bei der Reifung des Käses[4]. Daß beim Reifen des Käses eine Zunahme des Ätherextraktes bemerkbar wird, darf für erwiesen gelten. Doch hat man[5]) darauf aufmerksam gemacht, daß man diese Gewichtszunahme nicht ohne weiteres als Fettzunahme deuten dürfe, da sich im Ätherextrakte neben Fett und Cholesterin auch Putreszin, Kadaverin u. dgl. findet. Dort, wo es sich aber um eine wirkliche Neubildung hoher Fettsäuren handelt, (— und ich glaube nicht, daß man berechtigt ist, daran zu zweifeln —), wird man dieselbe vermutlich auch auf die Tätigkeit von Mikroorganismen zurückführen dürfen.

---

1) **Literatur über Adipocire:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 659—664. — H. G. Wells, Chem. Pathology 1907, p. 342—343; vgl. dort die Arbeiten von Kratter, Ermann, Zillner, E. Voit, Lehmann, Salkowski, vgl. auch: C. Ipsen, Innsbruck, Ber d. Univ. 1909, zit. n. Jahresbericht f. Tierchem. 1910, S. 891.

2) A. Mayrhofer und C. Wimmer (Pharmakognost. und gerichtl. med. Inst. Wien), Beitr. z. gerichtl. Med. 1924, Bd. 6, S. 49.

3) Tschirch und Gfeller, Schweizer Apoth. Ztg. Bd. 63, S. 273; Chem. Zentralbl. 1925, Bd. 1, S. 1055.

4) **Literatur über Fettbildung bei der Reifung des Käses:** G. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. 1902. Bd. 1 I, S. 663—664.

5) M. Nierenstein (Bristol), Proc. Roy. Soc. Ser. B. 1911, Vol. 83, p. 301; zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1911, Nr. 2087.

Nachdem wir nunmehr glücklich soweit gekommen sind, können wir uns auch ruhig an jene Frage heranwagen, welche gewissermaßen im Zentrum des ganzen Problemes steht, nämlich an die Frage der intravitalen Organverfettung[1]).

Fettanhäufung in der Leber bei der Phosphorvergiftung.

Als klassisches Beispiel einer solchen hat von jeher die »fettige Degeneration der Leber« bei der Phosphorvergiftung gegolten; daher soll uns zunächst dieser Vorgang eingehender beschäftigen, umsomehr, als das Wesen desselben jetzt in befriedigender Weise aufgeklärt erscheint. Während die älteren Pathologen sich von dem mikroskopischen Bilde der fettig degenerierten Leber so sehr imponieren ließen, daß sie gar nicht darüber in Zweifel waren, man habe es hier mit einer Umwandlung von Eiweiß in Fett zu tun, wissen wir heute, daß die Hauptmenge des Fettes in einer Phosphorleber durch Fettinfiltration in dieselbe gelangt ist. Der Beweis dafür ist mit mustergültiger Präzision erbracht worden.

Zunächst ist gegenüber älteren gegenteiligen Angaben[2]) durch eine Reihe von Untersuchungen[3]) der volle Beweis dafür erbracht worden, daß der Gesamtgehalt an Fett bei phosphorvergifteten Tieren keine Zunahme erfährt; nur die Fettverteilung ändert sich, insofern sich in manchen Organen, vor allem aber in der Leber, mehr Fett anhäuft.

Weiterhin ist der sehr elegante Nachweis erbracht worden, daß das Fett der Phosphorleber in seiner Zusammensetzung mit dem Depotfette übereinstimmt und daß, wenn man die Fettlager mit körperfremdem Fette anfüllt, sodann aber eine Phosphorvergiftung einleitet, sich körperfremdes Fett in der Leber anhäuft. Es ist dies zuerst von LEBEDEFF für Leinöl, sodann von G. ROSENFELD für Hammelfett und Kokosfett gezeigt worden. Analoge Versuche, die GIDEON WELLS[4]) mit jodiertem Fett ausgeführt hat, gaben ein zweifelhaftes, solche von SCHWALBE[5]) ein positives Ergebnis.

Schließlich hat G. ROSENFELD auch noch ein Experimentum crucis ausgeführt und gezeigt, daß die Verfettung bei der Phosphorvergiftung ausbleibt, wenn man dieselbe bei sehr fettarmen Tieren einleitet. Der Ausfall dieser Versuche zeigt, wie die Verfettung der Leber nach Phosphorvergiftung aufzufassen ist: Wäre sie durch Zerfall von Eiweiß zu Fett zu erklären, so müßte der Phosphor immer eine Fettleber erzeugen; denn die angebliche Muttersubstanz des Fettes, das Eiweiß, ist ja immer vorhanden. Entsteht die Verfettung aber durch Wanderung des Depotfettes in die Leber, so muß sie ausbleiben, wenn kein Depotfett zur Wanderung zur Verfügung steht[6]). Sie bleibt auch unter diesen Umständen wirklich aus.

Fettinfiltration bei anderen pathologischen Zuständen.

Das, was für die Entstehung der Fettleber bei der Phosphorvergiftung gilt, scheint nach Allem, was wir darüber wissen, auch für die Fettleber,

---

[1]) **Literatur über vitale fettige Degeneration von Organen:** G. ROSENFELD, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 64—86. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 510—511.

[2]) LEO, POLIMANTI.

[3]) ATHANASIU (Labor E. PFLÜGER), TAYLOR 1899; FR. KRAUS und SOMMER 1902; J. BARRO, Jahresber. f. Tierchem. 1902, Bd. 31. S. 75. — BORUTTAU, Arch. de Fisiol. 1904, Vol. 2, p. 26. — SHIBATU NEGAMACHI, Biochem. Zeitschr., Bd. 37, S. 345.

[4]) H. G. WELLS (Chicago), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 45. S. 412.

[5]) SCHWALBE (Heidelberg), Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Kassel 1903, S. 71.

[6]) G. ROSENFELD, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 1, S. 68.

wie sie nach Vergiftung mit Arsen, Antimon, Chloroform, Alkohol und vielen anderen Giften sich entwickelt, zu gelten. Doch gibt es noch viele andere pathologische Zustände, bei denen unter Umständen eine typische Fettleber beobachtet wird. Hierher gehört z. B. der Hungerzustand, der Phloridzin- und Pankreasdiabetes[1]) und die Überhitzung. (Eine Zeitlang war es in Frankreich üblich, bei Gänsen Fettlebern dadurch zu erzeugen, daß man sie in enge, heiße Käfige sperrte.) Wir haben gar keinen triftigen Grund, daran zu zweifeln, daß es sich in diesen Fällen, ebenso wie auch bei der sogenannten »Schwangerschaftsleber«[2]) um Erscheinungen typischer Fettinfiltration handelt.

Rosenfelds und Geelmuydens Theorie.

Sind wir nun imstande, für die Tatsache, daß pathologischen Zuständen allerverschiedenster Art das Eine, nämlich die Fettinfiltration der Leber, gemeinsam ist, irgend eine Erklärung zu geben? G. Rosenfeld hat, basierend auf der Tatsache, daß man bei den verschiedenen Formen von Fettlebern im Anschlusse an Intoxikationen die Leber meist glykogenfrei findet und daß man z. B. bei der Phloridzinvergiftung die Entstehung der Fettleber durch reichliche Verfütterung von Zucker, Fleisch[3]) und anderen Glykogenbildnern zu verhindern vermag, folgenden Gedankengang entwickelt: »Wird die Zelle von irgend einer Noxe getroffen . . . ., so erhöht sie ihre Spannkräfte durch Oxydation aller Kohlehydrate, derer sie habhaft wird; (darum wird z. B. die Leber der Phosphortiere glykogenfrei) . . . . . Stehen Sparmittel für das Zelleiweiß nicht zur Verfügung oder reichen sie nicht aus, so greift die Zelle zum letzten Hilfsmittel; sie sucht durch Heranziehung von Fett in erhöhtem Maße ihre Spannkraftsvorräte zu ergänzen: res redit ad triarios; die letzten Reserven rücken ins Treffen, wenn die Legionäre geschlagen sind. Gelingt es dann der Zelle, des Giftes Herr zu werden, so hat sie mit Hilfe der fettigen Regeneration gesiegt; wenn auch das nicht hilft, so stirbt sie den Heldentod: Es tritt trotz der fettigen Infiltration die Degeneration ein[4]).«

Geelmuyden[5]) hat nun dieser Heranziehung von Fettreserven für den Fabriksbetrieb in der Leber eine eigenartige Deutung gegeben: er stellt sich vor, daß das eingewanderte Fett in der Leber zu Zucker verarbeitet werde, um die fehlenden Zuckervorräte zu ersetzen. Der Körper, der ohne ein gewisses Minimum von Zucker, dem Kleingeld, womit die täglichen Barauslagen des Organismus bestritten werden, nicht auskommen kann, müsse nach neuen Zuckerquellen Umschau halten und da komme eben, neben dem Eiweiß, das Fett an die Reihe. Der Autor glaubt so die Erscheinungen der Fettleber und der Fettwanderung, der Lipämie und Ketonurie in einen kausalen Zusammenhang und sozusagen unter einen Hut bringen zu können. (Die Frage der Zuckerbildung aus Fett habe ich schon früher — Vorl. 56 — erörtert).

Beteiligung der Fettphanerose an den Erscheinungen der fettigen Degeneration.

Es scheint mir nun aber nicht gerechtfertigt zu sein, wenn man die Gesamtheit jener Erscheinungen, welche die älteren Pathologen als »fettige Degeneration« gekennzeichnet haben, jetzt ausschließlich als Fettinfiltration hinstellen will. Ich halte es für durchaus logisch, dabei auch eine Superposition der Fettphanerose anzunehmen. Ich habe Ihnen ja bereits auseinandergesetzt, daß man durch Injektion von Phosphor in die Pfortader das Bild einer fettigen Degeneration auch an einer aus dem Körper entfernten Leber zu produzieren vermag. Überdies ist am isolierten, künstlich durchbluteten Warmblüterherzen der Nachweis erbracht worden, daß dieselben Schädlichkeiten, (wie mangel-

---

[1]) H. Lattes, Arch. Scienze Med. Torino, Bd. 33, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1910, Bd. 40, S. 816.

[2]) J. Hofbauer (Königsberg), Arch. f. Gynäkol. 1909, Bd. 93, S. 405.

[3]) G. Rosenfeld (Breslau), Berliner klin. Wochenschr. 1910, Bd. 47, S. 1268.

[4]) G. Rosenfeld l. c., S. 84.

[5]) H. Chr. Geelmuyden, Ergebn. d. Physiol. 1923, Bd. 21, S. 274.

hafte Ernährung und Gifte), welche beim lebenden Tiere Fettentartung erzeugen, auch das isolierte Herz zur »Verfettuug« bringen, wo doch von einer Einschleppung von Fett aus den Depots gar keine Rede sein kann[1]. So schreibt denn z. B. auch Di Christina dem Phosphor zwei ganz getrennte Wirkungen zu, eine nekrotische und steatogene, (wobei die letztere in dem Sinne einer Mobilisierung des Fettes in den Depots verstanden wird)[2]. Man hat ja auch allen Grund, anzunehmen, daß eine Vergiftung, wie es die Phosphorintoxikation ist, den Eiweißbestand der Leber nicht unberührt läßt; nach einer Untersuchung aus dem Kosselschen Laboratorium[3] soll dabei der Abbau der Proteinmoleküle unter Abspaltung basenreicher Komplexe und Zurücklassung eines basen- und stickstoffärmeren Restes erfolgen. Daß ein solcher Desintegrationsvorgang nicht ohne tiefgehende Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften der Leberproteide denkbar ist, liegt auf der Hand. Es erscheint also durchaus plausibel, wenn Mansfeld auf Grund seiner Beobachtungen über die Fettbindung einen Verlust der Fähigkeit der Blut- und Organeiweißkörper, Fett zu binden, als für die Phosphorvergiftung durchaus charakteristisch ansieht[4]. Ich bin sogar der Meinung, daß die Annahme einer derartigen Veränderung des Fettbindungsvermögens die Möglichkeit gewährt, sowohl die Erscheinungen der Fettphanerose, als auch diejenigen der Fettwanderung unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zu betrachten: die Grundursache, welche den Verband zwischen den Fetten und den Zellen der Fettdepots lockert und eine Mobilisierung dieser letzteren sowie die Fettinfiltration der Leber bewirkt, könnte ja dann eben dieselbe sein, welche den Verband zwischen Organfett und Organzellen löst und damit die Fettphanerose, (also das Sichtbarwerden früher unsichtbaren Fettes), herbeiführt. In diesem Sinne könnte man also vielleicht Fettinfiltration und Fettphanerose als verschiedene Teilerscheinungen ein- und desselben Prozesses auffassen.

Die »fettige Degeneration« braucht keineswegs auf die Leber beschränkt zu sein, kann vielmehr auch andere Organe, wie z. B. die Herz- und Skelettmuskulatur, die Nieren, die Lunge und das Epithel des Intestinaltraktes betreffen[5].

Verfettung der Niere.

Hier möchte ich aber einige Bemerkungen in Bezug auf die Verfettung der Nieren einfügen.

Rosenfeld und einige andere Untersucher hatten behauptet, daß die mikroskopische Beobachtung einer verfetteten Niere in keiner Weise einen Rückschluß auf ihren wirklichen Fettgehalt gestattet, derart, daß angeblich eine Niere »fettig degeneriert« erscheinen, ihr Fettgehalt jedoch der Norm gegenüber stark herabgesetzt sein könnte[6]. Gegen diese Auffassung wendeten sich nun K. Landsteiner und V.

[1] A. Cesaris-Demel (Pisa), Arch. ital. de Biol. 1908, Bd. 51, S. 197.

[2] Di Christina, Virchows Arch. 1905, Bd. 181, S. 509

[3] A. J. Wakeman (Labor. A. Kossel, Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 335.

[4] G. Mansfeld (gemeinsam mit E. Hamburger und F. Verzár, Pharmakol. Inst. Budapest). Pflügers Arch. 1909, Bd. 129, S. 46.

[5] J. Bondi und S. Bondi (Klin. v. Noorden und Labor. R. Paltauf, Wien), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 6, S. 254.

[6] G. Rosenfeld l. c. S. 78—81. A. Orgler (Labor. Salkowski), Ebenda 1904, Bd. 176, S. 413. — E. Kuznitzky (Labor. Ribbert); Baum und Rosenfeld (Breslau), Berliner klin. Wochenschr. 1909, S. 629.

MUCHA [1]) mit großer Entschiedenheit. Tatsächlich stimmen mikroskopische Schätzung und chemische Analyse offenbar gut überein, wenn man für die letztere nicht die ganze Niere, sondern nur die Rinde verwendet und dadurch das im Nierenbecken aufgespeicherte Fett, das mit pathologischen Prozessen gar nichts zu tun hat, ausschaltet. Genaue Analysen haben gelehrt, daß während die Rindensubstanz normaler Nieren höchstens 11% Fett enthielt, bei Phosphorvergiftung ein Vielfaches dieses Wertes gefunden wird. Man kann nach LANDSTEINER bei der Nierenverfettung sehr wohl zwei Typen unterscheiden, denjenigen einer reinen Fettinfiltration, wie er z. B. bei der Diabetesniere vorkommt, sowie einen Typus, wo die Fetteinlagerung mit einer deutlichen Zelldestruktion einhergeht, derart, daß die alte Unterscheidung zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration (allerdings in veränderter Bedeutung) wieder einigermaßen zu Ehren kommt. Im Sinne G. KLEMPERERS [2]) wird man bei letzterem Vorgange auch der Fettphanerose einen gewissen Raum gönnen dürfen. Daß aber für die alte Auffassung der fettigen Degeneration, nämlich für eine direkte Umwandlung von Zelleiweiß in Fett in den modernen Anschauungen kein Platz übrig ist, glaube ich Ihnen zur Genüge dargetan zu haben.

Die Fähigkeit der Niere, das Fett aus seinen Komponenten aufzubauen, hat, nebenbei bemerkt, FISCHLER am Heidelberger pathologischen Institute bewiesen, indem er bei Durchströmung einer lebenden Niere mit Blut, dem Seife und Glyzerin zugesetzt worden war, typische Bilder der Verfettung von Nierenepithelien erhielt [3]).

Die Behauptung, daß eine mit Ringer-Lösung durchspülte Niere aus Eiweiß Fett neu zu bilden vermöge [4]), ist auf einen Versuchsfehler zurückgeführt worden: eine nur scheinbare Vermehrung des Fettes infolge Ausspülung anderer Organbestandteile [5]).

Fettspaltende Organfermente.

Es unterliegt, nach allem, was wir über die Schicksale der Fette im Organismus wissen, keinem Zweifel, daß auch außerhalb des Intestinaltraktes ein Abbau von Neutralfett sich im großen Ausmaße vollzieht. Wir sehen nach Aufnahme fettreicher Nahrung einen Strom von Fett sich in das Blut ergießen, das nach einiger Zeit wieder daraus verschwindet; wir sehen bei der Abmagerung das Fett aus den Depots in Zellen und Geweben verschwinden; wir bemerken bei den Fettwanderungsvorgängen verschiedenster Art eine Mobilisierung des Fettes im Bereiche der großen Depots. Es liegt nun sicherlich nahe, einen engen Zusammenhang zwischen Fettmobilisierung und Fettspaltung anzunehmen und sich vorzustellen, daß, ebenso wie etwa das stabile Glykogen in eine lösliche Form übergeht, sobald der Organismus seiner bedarf, das gleiche auch für das Fett gilt. Man könnte von vornherein vermuten, daß das Fett, welches (nach PFLÜGERS Annahme) nur in gespaltenem Zustande den Darm zu passieren vermag, auch durch die Wände der Blutkapillaren nur in vollständig gespaltenem Zustande als Seife durchtreten könne. Es haben sich daher viele Autoren eifrig bemüht, der Fettspaltung im Blute und in den Geweben nachzugehen [6]).

---

[1]) K. LANDSTEINER und V. MUCHA (Labor. Weichselbaum und E. Ludwig, Wien), Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1904, Bd. 15, S. 18.

[2]) G. KLEMPERER (Krankenh. Moabit, Berlin), Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 89; vgl. auch: LÖHLEIN (Pathol. Institut, Leipzig), Virchows Arch. 1909, Bd. 180, S 1.

[3]) F. FISCHLER (Labor. Arnold, Heidelberg), Virchows Arch. 1903, Bd. 174, S. 338.

[4]) GROSS u. VORPAHL, Arch. f. Path. 1914, Bd. 77, S. 317.

[5]) GOLDBERG, Klin. Wochenschr. 1923, No. 25.

[6]) **Ältere Literatur über fettspaltende Organfermente:** W. CONNSTEIN, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd 3, S. 223—226. — H. M. VERNON, Intracellular Enzymes, London, John Murray 1908, S. 53—60. — C. OPPENHEIMER, Die Fermente, III. Aufl., 1909, S. 5—24. — F. SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, S. 533—537. — A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, Ebenda 1909, Bd. 4 I, S. 457.

Lipase (Esterase) des Blutes.

Was zunächst die Lipase des Blutes[1]) betrifft, haben ältere Untersucher nur die Spaltung von Estern (Mono- und Tributyrin) beobachtet. Später hat man auch echte fettspaltende Fermente im Blute sichergestellt, wenngleich es sich herausgestellt hat, daß das scheinbare Verschwinden von Fett aus dem Blute in vitro eher auf eine Maskierung, als auf eine Lipolyse, bezogen werden muß. Inwieweit die Serumlipase aus Organen ausgeschwemmt wird, und inwieweit sie den Blutzellen entstammt, läßt sich vorderhand schwerlich entscheiden. Ein vermehrtes Auftreten nach fettreichen Mahlzeiten erscheint strittig. Bei verschiedenen Kachexien scheint sie vermindert, beim Diabetes eher vermehrt zu sein. Im ganzen hat man den Eindruck, daß die Bedeutung der Blutlipasen für den Fettstoffwechsel keine sonderlich große sei.

Man hat den Lymphozyten (ebenso wie auch den lymphoiden Geweben) eine Rolle im Kampfe gegen die Tuberkelbazillen zugeschrieben, deren wachsartige Bestandteile sie lösen sollen. Angaben über eine Verminderung der lipolytischen Kraft des Blutes bei Tuberkulose sind strittig[2]).

Auch in den zelligen Elementen des Blutes ist die Anwesenheit eines lipolytischen Fermentes wahrscheinlich gemacht worden und zwar geschah dies nicht nur mit Hilfe der Esterspaltung, sondern auch durch ein Plattenverfahren, welches dem Müller-Jochmannschen Verfahren nachgebildet ist. So wie man bei diesem letzteren das tryptische Vermögen zelliger Elemente an der Dellenbildung in einer Leimplatte erkennt, so wurde hier die Dellenbildung an einer Wachsplatte beobachtet. Vorwiegend aus Lymphozyten bestehendes Material, insbesondere tuberkulöser Eiter, zeigte deutliche Dellenbildung infolge von Fettspaltung. Myëloide Zellen scheinen keine Lipase zu enthalten. Wurden mit gelbem Wachs beschickte Kapillaren in die Bauchhöhle lebender Tiere unter aseptischen Kautelen eingeführt, so ergab die Untersuchung nach 1—2 Tagen, daß an den offenen Kapillarenden das Wachs verschwunden und durch eine weißliche, hauptsächlich aus weißen, einkernigen Blutkörperchen bestehende Masse ersetzt war[3]). Doch sind auch diese Befunde nicht unbestritten geblieben[4]).

Im Zusammenhange damit ist es sehr lehrreich, daß nach den Beobachtungen Edmund Nirensteins Infusorien (Paramäcien) nicht nur aus einer Ölemulsion enorme Fettmengen aufzunehmen, sondern innerhalb ihrer Nahrungsvakuole auch zu verdauen, d. h. in wasserlösliche Komponenten zu zerlegen vermögen[5]).

Esterspaltung in den Geweben.

Was nun das Vorkommen lipolytischer Fermente in Organen[6]) betrifft, liegen eine Reihe von Angaben über die Spaltung verschiedener Ester (wie des Monazetins, des Monobutyrins, des Äthylbutyrates, des Tribenzoins, des Amylsalizylates) in der Literatur vor. P. Saxl, der diese Angaben auf meine Veranlassung hin nachgeprüft hat, zog den Schluß, daß keine der empfohlenen Methoden ein quantitatives Studium der Esterspaltung gestattet und daß alle in bezug auf die Veränderungen des Lipasegehaltes der Organe unter pathologischen Verhältnissen

---

1) **Literatur über Blutlipase (Esterase):** Oppenheimer, Fermente, 5. Aufl. 1924, S. 489—494.

2) Näheres: Oppenheimer l. c., S. 492.

3) S. Bergel (Chirur. Klin., Berlin), Münchner med. Wochenschr. 1909, H. 2. — N. Fiessinger und P. L. Marie, C. R. Soc. de Biol. 1909, Vol. 67.

4) Aschoff und Kamiyama, Deutsch. med. Wochenschr. 1922, S. 194.

5) E. Nirenstein (II. Zoolog. Inst., Wien), Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. 10, S. 137; vgl. dagegen die abweichende Deutung von W. Staniewicz, Bull. de l'Acad. de Cracovie 1910, p. 199, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 855.

6) **Literatur über Esterasen der Gewebe:** Oppenheimer, l. c., S. 494—497.

aufgestellten Behauptungen einer festen Grundlage entbehren[1]. P. Rona hat gezeigt, daß das Verfolgen der Änderung der Oberflächenspannung einer Mono- oder Tributyrinlösung auch zum Nachweise esterspaltender Fermente in wäßrigen Organextrakten verwendet werden kann[2]. Doch ist auch diese Methode nicht als eine quantitative ausgearbeitet worden. Vor allem ist aber das Problem bis jetzt ungelöst geblieben, wenn nicht überhaupt unlösbar, die Lipasen aus einem Gewebe quantitativ zu extrahieren. Insbesondere haben Untersuchungen an tierischen und pflanzlichen Lipasen Zweifel darüber wachgerufen, ob die Gewebslipasen überhaupt wasserlöslich und vom organisierten Zytoplasma abtrennbar sind[3]. Nach Untersuchungen Willstätters[4] scheint dies aber doch der Fall zu sein. Dieser hat auch Leberesterasen und Pankreaslipasen sorgfältig untereinander verglichen (in bezug auf Adsorption durch Kaolin und Tonerde, sowie in bezug auf die Spaltung von Tributyrin, Buttersäuremethylester, Mandelsäureäthylester, Tropasäuremethylester usw.) und sie verschieden gefunden. Dazu gesellt sich noch die auffallende Beobachtung, daß die esterspaltende Kraft von frischbereiteten Organauszügen beim Aufbewahren auf Eis ganz enorm zunimmt[5]. Alles in allem sind das Dinge, denen gegenüber ich ein höchst ungemütliches Gefühl der Unsicherheit nicht los werden kann.

Fettspaltende Organfermente.

Dieses Gefühl steigert sich noch, wenn ich zu den echten Lipasen gelange, also jenen Organfermenten, welche die Spaltung der neutralen Fette in ihre Komponenten bewirken. Es lagen seinerzeit über derartige Fermente in der Literatur einige Angaben vor[6], bei deren Nachprüfung P. Saxl[7] zu dem Ergebnisse gelangt ist, daß sowohl in den Organen enthaltenes, als zu denselben hinzugefügtes Neutralfett während der postmortalen Autolyse, insoweit Bakterienwirkungen ausgeschlossen werden, nur in sehr geringem Grade einer Spaltung unterliegt. Ich stehe aber heute auf dem Standpunkte, das Saxls negative Befunde doch wohl weniger beweisen, als die positiven Befunde anderer Autoren, welche die Versuche in zweckmäßigerer Weise angestellt und das Fett in Form einer Fettemulsion zum Organbrei hinzugefügt haben. Auch die Aktivierung von Zymogenen spielt bei derartigen Versuchen sicherlich eine bedeutsame Rolle. So ließ sich im Fettgewebe frisch getöteter Hühner fast kein lipolytisches Vermögen nachweisen, wohl aber nach längerem Ablagern[8]

---

[1] P. Saxl (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 343; vgl. dort die ältere **Literatur**: (Hanriot, P. Th. Müller, Kastle und Loevenhart, R. Magnus, N. Sieber); vgl. auch: L. B. Mendel und Leavenworth, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Vol. 21, p. 95.

[2] P. Rona, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 32, S. 482.

[3] Astrid und H. Euler, Hoyer, Armstrong, Nicloux, zit. n. H. M. Vernon, l. c. S. 60. — L. Berczeller (Labor. Tangl), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 170.

[4] R. Willstätter und F. Memmen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 138, S 216.

[5] M. C. Winternitz und R. Meloy (John Hopkins Univ.), Journ. of Med. Research. 1910, Vol. 22, p. 107.

[6] Lüdy; Ramond 1889; 1904. — N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 55, S 177.

[7] P. Saxl l. c., vgl. auch G. Comessati, Clin. Med. Ital., Vol. 46, p. 417, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. 1908, Bd. 38, S. 179.

[8] M. E. Pennington und J. S. Hepburn, Journ. Amer. Chem. Soc. 1912, Vol. 34, p. 210. Unit. Stat. Depart. Agricult. Bureau Chem. Circular 1911, Nr. 75, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1912, Bd. 13, Nr. 5 und 156.

Eigenartig sind Beobachtungen von ROGER u. A., denenzufolge der ‚unge das Vermögen zukommen soll, ihr auf dem Blutwege zugeführtes 'ett fein zu verteilen (»Lipodiaerese«) und zu retinieren (»Lipopexie«) – in ähnlicher Weise, wie etwa die Leber Glykogen fixiert. Bei der weiteren 'erarbeitung dieses Fettes sollen spaltende und oxydierende Fermente ıitwirken.

Es leitet uns dies bereits zur Frage des Fettabbaus in den Organen hinüber ie uns in der nächsten Vorlesung eingehend beschäftigen soll. UGO LOMBROSO mit ɜinen Mitarbeitern verficht seit 2 Dezennien die Theorie eines unmittelbar auf den 'ettstoffwechsel einwirkenden Pankreashormons. Unter gewissen Bedingungen ɪt bei aseptischer Leberautolyse eine Abnahme der (nach Kumagawa-Suto s. u. estimmten) hohen Fettsäuren gefunden worden (bis 20%). Diese soll nun bei panreaslosen Hunden ausbleiben, sich dagegen wieder nach Insulinzufuhr einstellen, (in ivo nicht aber in vitro!). Angeblich soll im Pankreas ein (vom Insulin verschiedenes nd auch bei Darreichung per os wirksames) Hormon existieren, das den Fettstoff'echsel beherrscht[1]). Auch die Leberphosphatide sollen bei der Leberautolyse ine Abnahme erfahren, ohne das die Relation zwischen den darin enthaltenen hohen 'ettsäuren und dem Phosphatid-Phosphor eine wesentliche Verschiebung erfährt[2]).

Fett-
bestimmung
in Organen.

Diese und ähnliche Fragestellungen bringen uns die große Wichtigkeit, ‚ber auch die großen Mängel der quantitativen Fettbestimmung in)rganen klar zum Bewußtsein. Es ist ja keine Rede davon, daß man twa daran denken könnte, einem Organ oder Gewebsbrei durch einfache ;oxhlet-Extraktion das gesamte darin enthaltene Fett zu entziehen:)a machen vielmehr die Erscheinungen der Fettmaskierung sich alsbald ‚öchst störend bemerkbar.

KUMAGAWA u. SUTO[3]) versuchten nun diese Schwierigkeit dadurch zu ‚mgehen, daß sie die Fette mit starker Lauge verseiften und die ‚bgeschiedenen im Äther leicht löslichen hohen Fettsäuren zur Wägung ırachten. Die unverseifbaren Beimengungen (vor allem Cholesterin) ːonnten in der Weise abgetrennt werden, daß die cholesterinhaltige Petrol‚therlösung der Fettsäuren mit wässeriger Kalilauge ausgeschüttelt wurde; labei verbleiben die neutralen unverseifbaren Substanzen im Petroläther, vährend die Fettsäuren in die wässerige Schicht hinübergezogen werden ınd sich mit dem Alkali derselben zu Seifen vereinigen.

Trotzdem anerkannt werden soll, daß zahlreiche Autoren mit dieser Iethode gute Resultate erhalten haben, müssen dennoch gewisse prin‚ipielle Bedenken ihr gegenüber geltend gemacht werden. Vor allem vird durch die Alkaliverseifung keine vollständige Desintegration ler Proteinsubstanzen herbeigeführt, derart, daß keine Garantie dafür ;eboten ist, daß wirklich alles maskierte Fett zum Vorschein kommt. Auch führt die Anwesenheit kolloider Substanzen in den Verseifungs;emengen beim Ausschütteln vielfach zu lästigen, schwer trennbaren Emulionsbildungen, die ein genaues Arbeiten sehr erschweren.

Von diesem Gesichtspunkte aus hat kürzlich ANTON FISCHER[4]) in neinem Laboratorium ein neues Verfahren der Bestimmung des Fettsäure;ehaltes von Organen ausgearbeitet.

---

[1]) U. LOMBROSO (Palermo), Arch. intern. de Physiol. 1924, Vol. 23, p. 321 und ;ahlreiche andere Arbeiten.

[2]) C. ARTOM, Bull. Soc. Chim. Physiol. 1925, Vol. 7, p. 1099.

[3]) Genaue Beschreibung der Methode in HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handb. l. Analyse, 9. Aufl., 1924, S. 885.

[4]) A. FISCHER, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 449.

Dabei wird der Organbrei, statt mit alkalischer Lauge, mit konzentrierter Salzsäure neun Stunden lang vollkommen hydrolysiert. Aus dem mit Natronlauge neutralisierten Hydrolysate werden die hohen Fettsäuren zunächst als wasserunlösliche Kalkseifen durch Kalkwasser niedergeschlagen. Die abfiltrierten Kalkseifen werden mit verdünnter Salzsäure in der Wärme zerlegt und die so in Freiheit gesetzten hohen Fettsäuren schließlich mit Äther aufgenommen und gewogen. Eine etwaige Bildung von Emulsionen beim Ausschütteln wird durch Filtration durch Seidenfilter unschädlich gemacht. Bei genauer Einhaltung der Vorschriften läßt sich die gleichzeitige Bestimmung des Fettgehaltes mehrerer Organproben nach vollzogener Hydrolyse bequem in 2 bis 3 Stunden zu Ende führen. Die Fehlergrenze hat bei unseren Zusatzversuchen 10% nur sehr selten erreicht; sie betrug bei gesättigten Fettsäuren im Durchschnitt nur 1—2%, bei der Ölsäure 5%. Die Methode bietet neben ihrer relativ einfachen Durchführbarkeit den Vorteil, daß bei ihrer Verwendung auch das von den Proteinen maskierte Fett der Bestimmung nicht entgehen kann.

Auch eine neue, von russischen Autoren[1]) ausgearbeitete Methode beruht auf dem Prinzipe der Säurehydrolyse: Organproben wurden mit 1—3%iger Salz- oder Schwefelsäure 2 Stunden lang bei 180° im Autoklaven hydrolysiert und die Hydrolysate in einem Flüssigkeitsextraktionsapparate mit Petroläther ausgezogen. Die Erfassung der Fettsäuren wurde hier auf titrimetrischem Wege versucht.

Zusammenhang von Cholesterin und Fett.

Schließlich möchte ich noch darauf hinweisen, daß der schon bei früherer Gelegenheit (Bd. I., Vorl. 10, S. 126—127) gestreifte Zusammenhang zwischen Cholesterin und Fett völlig dunkel ist. Die von einem russischen Autor[2]) neuerdings aufgestellte Lehre, daß Cholesterin in der Milz in Neutralfett übergehe und daß es andererseits in der Leber aus hohen Fettsäuren entstehe, ist höchst revolutionärer Art und vom chemischem Standpunkte aus schwer verdaulich. Auch von pathologischer Seite her[3]) wird die Cholesterinsynthese im Organismus für erwiesen und das Cholesterin als ein Fettransportmittel sowie als eine wichtige Hilfssubstanz für den Auf- und Abbau der Fette angesehen, wohl auch für den Umbau der Fette zu Zucker. Doch hängen alle diese Annahmen vorläufig völlig in der Luft.

---

[1]) Zelnisky u. Zinzadze (Moskau), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 325.
[2]) S. Leites (Charkow), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 184, S. 273, 300, 310.
[3]) W. Hueck (Leipzig), Verh. d. deutsch. Pathol. Gesellsch. 1925.

LXVI. Vorlesung.

Der Abbau der hohen Fettsäuren im Organismus und die Bedeutung der Azetonkörper.

Ebenso wie der Aufbau ist auch der Abbau der langen Kohlenstoffketten des Fettsäuremoleküles in Dunkel gehüllt. Ich habe, da sich beim Studium des tierischen Stoffwechsels kein Pförtchen auftat, um zu diesem Geheimnisse vorzudringen, zwei Versuche gewagt, um von dem Gebiete der Pflanzenphysiologie aus den Zugang zu forcieren.

Versuche über Fettzerstörung durch pflanzliche Organismen.

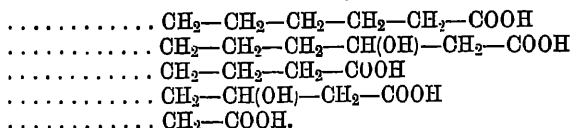
Das eine Mal habe ich auf Anregung meines Lehrers FRANZ HOFMEISTER mich mit dem Verhalten des Fettes bei der Keimung ölhaltiger Samen in der Hoffnung beschäftigt, aus dem Studium des Fettabbaues in denselben Anhaltspunkte für den Chemismus der Umwandlung des Fettes im Tierkörper gewinnen zu können. Trotz aller Liebe, mit der ich große Mengen von Sonnenblumen- und Rizinuskeimlingen auf feuchtem Sande in den Kellerräumen des Straßburger Institutes großgezogen hatte, vermochte ich in denselben keinerlei Zwischenprodukte zwischen Fett und Zucker zu fassen, ja nicht einmal eine Neubildung von ungesättigten Säuren oder Oxyfettsäuren sicherzustellen[1]).

Nicht viel besser ist es mir ergangen, als ich später, gemeinsam mit meinem Freunde CARL SCHWARZ, daran gegangen bin, die Fettzerstörung durch niedere pflanzliche Organismen (Schimmelpilze, Bacillus florescens liquefaciens, Proteus) systematisch zu studieren[2]). Wir sahen die Mikroorganismen auf anorganischen Nährböden, die als einzige organische Substanz hohe Fettsäuren enthielten, wachsen und gedeihen und ihren Kohlenstoffbedarf ausschließlich auf Kosten dieser letzteren decken; doch ist es uns auch hier nicht gelungen, irgend ein Abbauprodukt zu fassen. Nur soviel ergab sich, daß man diese Art von Fettzerstörung nicht, wie dies gelegentlich geschehen ist, mit einem der bekannten Gärungsvorgänge in Parallele setzen darf; allem Anscheine nach handelt es sich vielmehr um einen intrazellulär sich abspielenden oxydativen Prozeß.

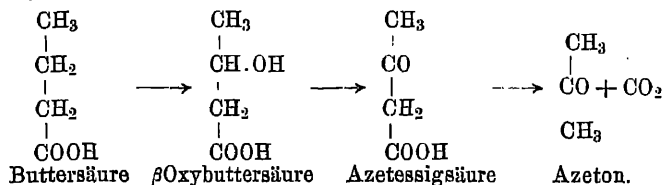
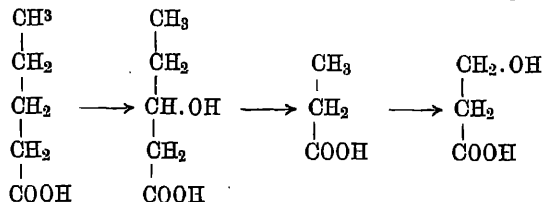
Abbau der Fettsäuren im Tierkörper.

Die wertvollsten Anhaltspunkte für die Art des Abbaues hoher Fettsäuren im Organismus ergeben sich aus den Untersuchungen von F. KNOOP[3]) einerseits und aus denjenigen von G. EMBDEN[4]) und seinen Mitarbeitern andrerseits, welche dafür sprechen, daß sich der Abbau gesättigter aliphatischer Fettsäuren nach Oxydation am β-Kohlenstoff unter Abspaltung von je 2 Kohlenstoffatomen vom Karboxylende her vollzieht:

$$\ldots\ldots\ldots\ldots CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$
$$\ldots\ldots\ldots\ldots CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_2{-}COOH$$
$$\ldots\ldots\ldots\ldots CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$
$$\ldots\ldots\ldots\ldots CH_2{-}CH(OH){-}CH_2{-}COOH$$
$$\ldots\ldots\ldots\ldots CH_2{-}COOH.$$

---

[1]) O. v. FÜRTH (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 430.
[2]) O. v. FÜRTH und C. SCHWARZ (Festschrift f. Giulio Fano), Archivio di fisiol. 1909, Vol. 7, p. 441.
[3]) F. KNOOP, Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 150.
[4]) G. EMBDEN, H. SALOMON und FR. SCHMIDT, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 129. — G. EMBDEN und A. MARX, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 9, S. 318.

Embden sagte sich nun, daß, falls der Vorgang sich wirklich in der beschriebenen Art abspielt, man erwarten müßte, von den höheren Fettsäuren, nachdem die lange Kohlenstoffkette durch Abstoßung von je 2 C mehr und mehr gekürzt worden sei, schließlich zur Buttersäure und von dieser zur β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und zum Azeton zu gelangen[1]:

$$\underset{\text{Buttersäure}}{CH_3-CH_2-CH_2-COOH} \longrightarrow \underset{\beta\text{Oxybuttersäure}}{CH_3-CH.OH-CH_2-COOH} \longrightarrow \underset{\text{Azetessigsäure}}{CH_3-CO-CH_2-COOH} \longrightarrow \underset{\text{Azeton.}}{CH_3-CO-CH_3} + CO_2$$

Es ergab sich nun die höchst interessante Tatsache, daß, wenn verschiedene Säuren dem durch eine überlebende Hundeleber geleiteten Blute zugesetzt werden, die Säuren mit gerader C-Atomzahl (Buttersäure C_4, Kapronsäure C_6, Kaprylsäure C_8, Kaprinsäure C_{10}) eine erhebliche Azetonbildung auslösen, während bei den Säuren mit ungerader C-Atomzahl die gebildeten Azetonmengen nicht größer sind, als bei Durchblutung der Leber mit normalem Blute. Embden[2]) sagt mit Recht, daß die Anschauung, der Abbau der Fettsäuren erfolge in der früher angegebenen Weise, durch diese Versuche außerordentlich an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Wollen Sie sich nur klar machen, daß man, wenn die Oxydation einer Kohlenstoffkette im Organismus (wie wir es im Sinne Knoops anzunehmen alle Veranlassung haben), am β-Kohlenstoffatom erfolgt, wir von einer normalen Fettsäure mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen ja niemals zur β-Oxybuttersäure bzw. zum Azeton gelangen können: z. B.:

Auf jene Tatsachen, welche für einen unmittelbaren Zusammenhang der Azetonkörper mit dem Fettzerfall im Organismus sprechen, werde ich, wenn von den ersteren die Rede sein wird, zurückkommen. Die Erörterung des Vorkommens der niederen Fettsäuren in der Milch hat mir bereits früher Gelegenheit gegeben, mich mit der Fettsäurezersetzung zu beschäftigen (Vorl. 33, S. 468/69). Ich möchte nur noch bemerken, daß Dakin[3]), der durch Wasserstoffsuperoxydeinwirkung die oxydativen Reaktionen im Organismus nachzuahmen hoffte, neben der Oxydation am β-Kohlenstoffe auch eine solche am α-Kohlenstoffe beobachtet hat und den Abbau

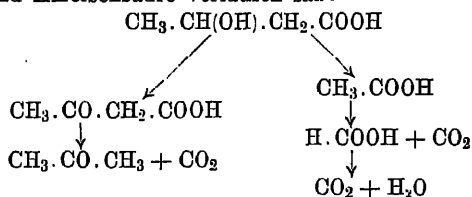
---

[1]) Es ist vielfach die Meinung geäußert worden, das der Übergang von β-Oxybuttersäure in Azetessigsäure ein reversibler Prozeß sei. Näheres vgl. O. v. Fürth, Probleme II, S. 436—438. — Nach Frederic M. Allen und seinen Mitarbeitern (Journ. of med. research. 1925, Vol. 4, p. 579, 607, 613,) ist die β-Oxybuttersäure ungiftiger als die Buttersäure und der Vorgang als Entgiftung aufzufassen. Die Buttersäurevergiftung erinnert an das Coma diabeticum. Bei normalen Tieren entsteht nach Einführung von Buttersäure Azetessigsäure nur in Spuren.

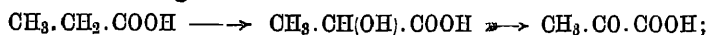
[2]) G. Embden und A. Marx, l. c.

[3]) H. D. Dakin (Labor. C. A. Herter, New York), Journ. of biol. Chem. 1908. Vol. 4, p. 77, 91, 227.

der β-Oxybuttersäure nicht nur über Azetessigsäure und Azeton, sondern auch über Essigsäure und Ameisensäure verlaufen sah:

Intarvin.

Von hervorragendem Interesse ist nun, im Zusammenhange mit den eben erörterten Gedankengängen, die Frage, wie sich etwa ein künstliches Fett im Organismus verhält, das nicht aus Glyzeriden der Palmitinsäure, Stearinsäure oder Ölsäure besteht (also der Säuren C_{16} und C_{18}) vielmehr aus dem Glyzeride der Säure C_{17} also einer hohen Fettsäure mit einer ungeraden Zahl von Kohlenstoffen, etwa der Margarinsäure $C_{16}H_{33}.COOH$.

Dieses von M. KAHN in New York dargestellte künstliche Fett[1] das »Intarvin«, wird nun gut (zu 95%) resorbiert, stillt den Hunger, hemmt die Gewichtsabnahme und gibt bei Diabetikern keinen Anlaß zu einer vermehrten Ausscheidung von Azetonkörpern, wie dies gewöhnliches Fett, wenn es in großem Umfange im Organismus von Diabetikern zerfällt, tatsächlich tut. Im Gegenteile, es scheint sogar einen gewissen »antiketogenen«, (d. h. der Azetonkörperausscheidung entgegenwirkenden) Effekt zu entfalten. Sieben Rattengenerationen, ebenso wie leichte Diabetiker, haben Intarvinzulage zur Nahrung gut vertragen; ein Patient hat es zwei Jahre lang ohne Schaden zu sich genommen. Bei Phloridzinhunden wurde darnach eine vermehrte Zuckerausscheidung im Harne beobachtet, die im Sinne eines Überganges von Margarinsäure über Propionsäure in Zucker gedeutet worden ist[2]. Ob diese Deutung richtig ist, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls spart es Eiweiß[3]. HARRY LUNDIN[4] hat durch sorgfältig durchgeführte Selbstversuche folgendes festgestellt: Ein normaler Mensch, der auf Kohlehydratmangel in seiner Nahrung mit Fetteinschmelzung und infolge dessen mit Azetonkörperausscheidung reagiert, reagiert auf Glyzeryltrimargarat (Intarvin) mit keiner derartigen Azetonurie; im Gegenteil: eine bereits bestehende Azetonurie schwindet — offenbar deswegen, weil nunmehr an Stelle von Depotfett das neue Nahrungsfett verbraucht wird. Vermehrte Essigsäure- oder Propionsäureausscheidung wurden darnach im Harne nicht bemerkt; wohl aber etwas vermehrte Ausscheidung von Milchsäure oder Brenztraubensäure. Man könnte dies vielleicht so deuten, daß zunächst durch reguläre β-Oxydation Margarinsäure zu Propionsäure abgebaut wird, diese aber sodann durch α-Oxydation zu Milchsäure umgeformt wird:

$$CH_3.CH_2.COOH \longrightarrow CH_3.CH(OH).COOH \longrightarrow CH_3.CO.COOH;$$

doch sind sicherlich auch andere Deutungen möglich und vielleicht wahrscheinlicher.

Azetonkörper.

Wenn ich in unmittelbarem Anschlusse an die Lehre vom Fettstoffwechsel Ihre Aufmerksamkeit auf die »Azetonkörper« hinlenke, so geschieht es eben deswegen, weil diese geheimnisvollen Substanzen, welche man in scheinbar regelloser Weise, bald hier, bald dort auf der flutenden

[1]) Die saure Gruppe der Stearinsäure wird durch ein organisches Radikal substituiert. Durch Oxydation gelangt man dann zur Margarinsäure welche mit Glyzerin zu einem neutralen Fette verknüpft werden kann. (M. KAHN, Amer. J. Med. Sc. 1923, Vol. 166, p. 833.)

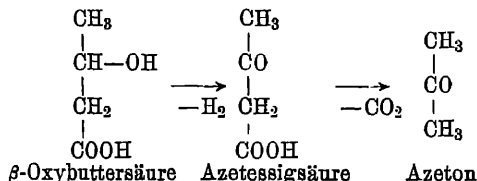
[2]) M. KAHN (Columbia Univers.), Proc. Soc. exper. Biol. 1924, Vol. 21, p. 31. — H. HEFT, M. KAHN, W. GIES, ebenda p. 479.

[3]) BENEDICT, LADD, STRAUSS, WEST, Ebenda p. 485.

[4]) H. LUNDIN (Physiatric Institute Dr. T. M. Allen, Morristown), Journ. of metabol. Research 1923, Vol. 4, p. 152.

Oberfläche des Stoffwechselmeeres zum Vorschein kommen sieht und welche man früher zu jeder einzelnen der Hauptgruppen von Nährstoffen in Beziehung bringen wollte, dem gegenwärtigen Stande entsprechend zum mindesten in erster Linie als *Abbauprodukte des Fettes* gelten müssen.

Unter Azetonkörpern versteht man die *β-Oxybuttersäure*, die *Azetessigsäure* und das *Azeton*, deren gegenseitiger chemischer Zusammenhang durch das Schema

$$\begin{array}{ccccc} CH_3 & & CH_3 & & \\ | & & | & & CH_3 \\ CH{-}OH & & CO & & | \\ | & \longrightarrow & | & \longrightarrow & CO \\ CH_2 & -H_2 & CH_2 & -CO_2 & | \\ | & & | & & CH_3 \\ COOH & & COOH & & \\ \beta\text{-Oxybuttersäure} & & \text{Azetessigsäure} & & \text{Azeton} \end{array}$$

charakterisiert erscheint und welche sich unter gewissen pathologischen Bedingungen, vor allem aber beim *Coma diabeticum*, im Organismus anhäufen.

Ohne auf die historische Entwicklung der Lehre von den Azetonkörpern eingehen zu wollen, möchte ich Ihnen zunächst die Gründe kurz vor Augen führen, welche uns veranlassen, einen Zusammenhang der Azetonkörper mit dem *Abbau hoher Fettsäuren im Organismus*[1]) anzunehmen.

Da wäre zunächst die Tatsache zu erwähnen, daß man einen Parallelismus zwischen der Azetonkörperausscheidung und der Einschmelzung von Körpereiweiß, (gemessen an der Stickstoffausscheidung), vermißt, dagegen einen *Parallelismus zur Einschmelzung des Körperfettes* beim Hunger, beim Diabetes, beim Karzinom, bei der Phosphorvergiftung und bei anderen pathologischen Zuständen bemerkt hat. So hat z. B. Brugsch bei einem *Hungerkünstler*, der trotz seines wenig nahrhaften Berufes über ein stattliches Fettpolster verfügte, reichliche Ausscheidung von Azetonkörpern beobachtet, während bei einer Frau in extremster *Inanition*, die keine sichtbare Spur von Körperfett mehr besaß, auch keine »Azidose« bemerkbar war[2]). Folin und Denis[3]) haben eine fettleibige Frau beobachtet, die beim Fasten große Mengen von Oxybuttersäure (18 g im Tage) ausgeschieden hat. Bei wiederholtem Fasten nahm die Menge dieses Körpers ab. Die auffallende Hemmungswirkung, welche die Zufuhr von *Kohlehydraten* in bezug auf die Azetonkörperausscheidung ausübt, findet in der Einschränkung des Zerfalles von Körperfett seine natürliche Erklärung. Magnus-Levy beobachtete in einem Falle von Coma diabeticum die Ausscheidung einer so *gewaltigen Menge von Azetonkörpern*, (mehr als 1/3 Kilo, auf Oxybuttersäure umgerechnet, innerhalb 3 Tagen), daß selbst, wenn der gesamte Kohlenstoff des gleichzeitig zerfallenden Eiweißes in Oxybuttersäure umgewandelt worden wäre, (was natürlich ausgeschlossen ist), derselbe nicht ausgereicht hätte. Schon diese Beobachtung allein läßt kaum eine andere Deutung zu, als daß die Azetonkörper dem Fette entstammen[4]).

---

[1]) **Literatur über die Beziehung der Azetonkörper zum Fettzerfall im Organismus:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., 1906, Bd. 1, S. 184—188. — A. Magnus-Levy und L. F. Meyer, Handb. d. Biochem., 1909. Bd. 4, S. 483—484. — O. Porges, Ergebn. d. Physiol., 1910, Bd. 10, S. 8—11. — C. Oppenheimer und L. Pincussohn, Handb. d. Biochem. 1911, Bd. 4. S. 697—702.

[2]) Brugsch, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1905 Bd. 10, S. 426.

[3]) O. Folin and Denis, Journ. of biol. Chem. 1916. Vol. 21, p. 183.

[4]) A. Magnus-Levy, l. c. S. 184.

Eine weitere, für uns beachtenswerte Tatsache ist die, daß sich oft lie pathologische Azetonkörperausscheidung mit einer hochgradigen Lipänie als Ausdruck einer Mobilisierung von Depotfett vergesellschaftet. ch habe schon früher erwähnt, daß das Blut beim Coma diabeticum so ettreich sein kann, daß sein Aussehen dem einer Milchschokolade gleicht.

Es liegen eine Reihe von Beobachtungen über eine Vermehrung ler Azetonkörperausscheidung nach Aufnahme von Nahrungsett vor[1]). Daß dieser Zusammenhang sich nicht in eklatanter Weise undgibt, liegt, meine ich, an dem Umstande, daß man durch eine Mehrufuhr von Fett einen Mehrverbrauch desselben eben nicht stets erzwingen ann, da der Fettüberschuß meist einfach deponiert wird[2]).

Man wird eben annehmen müssen, daß das Zusammenwirken verschieener Faktoren erforderlich sei, damit Azetonkörper ausgeschieden weren. FALTA[3]) meint, daß außer der Herabsetzung der Zuckerverrennung auch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung dabei ine Rolle spiele. Beim Menschen blieb ein großes Fettgehalt der Nahrung hne Einfluß, wofern nur der Eiweißumsatz niedrig gehalten wurde.

Entstehung der Azetonkörper aus niederen Fettsäuren mit gerader Kette.

Ich habe bereits Gelegenheit gehabt, Ihre Aufmerksamkeit auf die richtigen Befunde von F. KNOOP und von G. EMBDEN zu lenken, aus denen — wie ich glaube mit großer Wahrscheinlichkeit —), hervorgeht, daß der bbau der normalen Fettsäuren durch paarweisen Verlust je weier Kohlenstoffatome vom Karboxylende her erfolgt. Wir haben ereits gesehen, daß die Vorstellung, daß man von den hohen Fettsäuren aus, nter stetiger Kürzung der Kohlenstoffkette, schließlich zur Buttersäure, on dieser zur Oxybuttersäure und von dieser weiterhin zur Azetssigsäure und zum Azeton gelangt, keinen Schwierigkeiten begegnet:

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{array}.$$

[1]) GEELMUYDEN, L. SCHWARZ, E. P. JOSLIN (Harvard Univ. Boston), Journ. of ed. Research, Vol. 12, p. 433. — E. ALLARD (Klin. Minkowski, Greifswald, Arch. exper. Pathol. 1907, Bd 57, S. 1. — F. STEINITZ, Zentralbl. f. innere Med. 1904. d. 25, S. 81. — G. FORSSNER, (Stockholm), Skandin. Arch. 1910, Vol. 23, p. 305; vgl. ort die ältere **Literatur.**

[2]) So haben LUEG und FLASCHENTRAEGER im Laboratorium von Thomas in eipzig (Klin. Wochenschr. 1925, S. 694) bei einem Hunde nach Zufuhr von 150 g livenöl keine Azetonkörperausscheidung bemerkt. Da man daran denken konnte, ıß vielleicht das im Olivenöl enthaltene Glyzerin antiketogen wirkt, wurde dieses eggelassen. Jedoch auch bei Ölsäure- und Stearinsäurefütterung wurden negative esultate erhalten. — Ein Schwein wurde erst mit Stärke und Zucker, dann aber Wochen lang mit Fett und Fettsäuren gefüttert; z. B. 350 g Ölsäure, dann 1/2 Kilo utter mit Zulagen von Buttersäure (bis 160 g) per Schlundsonde: Azeton und β-Oxyıttersäure traten kaum in Spuren auf.

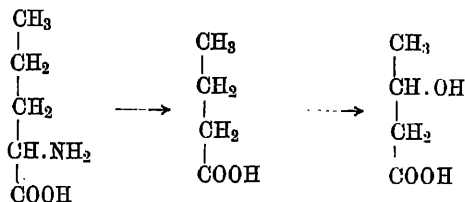
[3]) W. FALTA, Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1921.

Es ist nun eine sehr bemerkenswerte, durch viele Beobachtungen[1]) an diabetischen Menschen und Tieren sichergestellte Tatsache, daß die Zufuhr von *Buttersäure* (C_4) und *Kapronsäure* (C_6) die Azetonkörperausscheidung wesentlich steigert und zwar in höherem Maße, als die Zufuhr der hohen Fettsäuren. Auch sahen A. LÖWY und R. EHRMANN bei *Buttersäurevergiftung* ein tiefes und langdauerndes Coma zustandekommen, während bei der Vergiftung mit Isobuttersäure $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH - COOH$ (deren verzweigte Kette nicht in β-Oxybuttersäure überzugehen vermag), nichts dergleichen zu bemerken war[2]).

C. v. NOORDEN empfiehlt, die *Butter* zum Zwecke der Ernährung von Zuckerkranken gründlich mit Wasser durchzukneten, um die Buttersäure daraus zu entfernen.

In bester Übereinstimmung mit obiger Auffassung des *Fettsäureabbaues* steht die Tatsache, daß nur die normalen *Fettsäuren mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen* Azetonkörperbildner sind, wie EMBDEN beim Leberdurchblutungsversuche, BÄR und BLUM beim Diabetiker gefunden haben. Nach RINGERS Versuchen an Phloridzinhunden sind Säuren mit gerader C-Zahl (C_4, C_6) *Azetonbildner*, solche mit ungerader C-Zahl, wie die *Heptylsäure* aber *Zuckerbildner* (vgl. auch das oben über Margarinsäure Gesagte!)

Da α-*Aminosäuren* beim Abbau zunächst um ein Glied gekürzt werden, ist es leicht verständlich, warum die α-*Aminovaleriansäure*, (aber weder die α-Aminobuttersäure noch die normale α-Aminokapronsäure), den Azetonbildnern zugezählt werden kann[3]):

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Die Dikarbonsäuren *Bernsteinsäure* $\begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ und *Apfelsäure* $\begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H.OH \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ sind, wie zu erwarten war, nach Ringer keine Azetonbildner; wohl aber sind sie Zuckerbildner.

Möglichkeit des Zerfalles langer Fettsäureketten in kurze Stücke.

Der vorhin angeführte Modus der Bildung von Oxybuttersäure aus hohen Fettsäuren bedeutet eine Möglichkeit dieses Zusammenhanges, aber durchaus nicht die einzige. Es wird behauptet, daß beim schweren Diabetes unter Umständen eine größere Anzahl von Oxybuttersäure-

---

[1]) GEELMUYDEN, RUMPF, L. SCHWARZ, LÖB, STRAUSS und PHILIPPSOHN; vgl. MAGNUS-LEVY l. c. S. 185. — L. SCHWARZ (Prag), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903 Bd. 76, S. 233. — J. BÄR und L. BLUM (Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 55, S. 89; 1908, Bd. 59. S. 321; 1910, Bd. 62, S. 129.

[2]) A. LÖWY, Berliner Physiol. Ges., 16. Dezember 1910. — A. LÖWY mit R. EHRMANN und P. ESSER, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd 72, S. 496, 500, 502.

[3]) G. EMBDEN und A. MARX, Hofmeisters Zeitschr. 1908 Bd. 11, S. 318. — J. BÄR und L. BLUM l. c.

molekülen, als der Anzahl zerfallener Fettsäuremoleküle entspricht, ausgeschieden wird. Nun ist es ja tatsächlich sehr schwer, wenn überhaupt möglich, die Zahl der letzteren auf rechnerischem Wege beim Stoffwechselversuche richtig zu bewerten. Sollte sich dies aber doch so verhalten, so würde es so viel heißen, als daß die lange Fettsäurekette nicht erst schrittweise gekürzt wird, bis sie auf die Länge von 4 C zusammengeschmolzen und zu Buttersäure umgestaltet worden ist; man müßte vielmehr annehmen, daß die Fettsäurekette von vornherein in mehrere Stücke zerreißt, von denen jedes einzelne in Oxybuttersäure übergeht[1]. ERNST FRIEDMANN[2] hat im Laboratorium F. HOFMEISTERS gefunden, daß (von einer Anzahl daraufhin untersuchter Substanzen mit zweigliederiger Kohlenstoffkette) nur der Azetaldehyd bei der Leberdurchblutung zu Azetessigsäure synthetisiert wurde. Doch bringt anscheinend nur eine glykogenarme Leber dieses Kunststück zuwege[3]. Da zwei Moleküle Azetaldehyd sich sehr leicht zu Aldol kondensieren, dieser aber beim Durchblutungsversuche in Azetessigsäure überzugehen vermag, liegt es nahe, (in Anlehnung an Vorstellungen von MAGNUS-LEVY[4] und SPIRO), diese Reaktionskette in die Formeln zu kleiden:

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3.COH + CH_3.COH} = \underset{\text{Aldol}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COH}$$

$$\underset{\text{Aldol}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COH} + O = \underset{\beta\text{-Oxybuttersäure.}}{CH_3.CH.OH.CH_2.COOH}$$

Man könnte sich auch etwa vorstellen, daß die Fettsäureketten von vornherein in Glieder mit nur zwei Kohlenstoffatomen zerreißen, welche dann auf dem Wege des Azetaldehyds zu β-Oxybuttersäure synthetisiert werden.

Auch Äthylalkohol kann bei der künstlichen Durchströmung der Leber (anscheinend auf dem Wege über den Azetaldehyd) Azetessigsäure liefern[5].

Auch Essigsäure vermag im Leberdurchblutungsversuche Azetessigsäure zu liefern, aber anscheinend nur bei glykogenarmer Leber[6].

Da nach NEUBERG bei der Vergärung der Brenztraubensäure

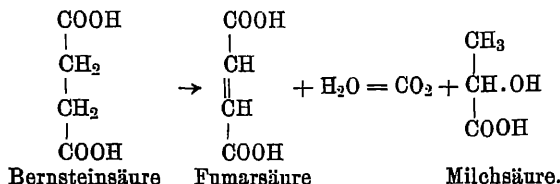
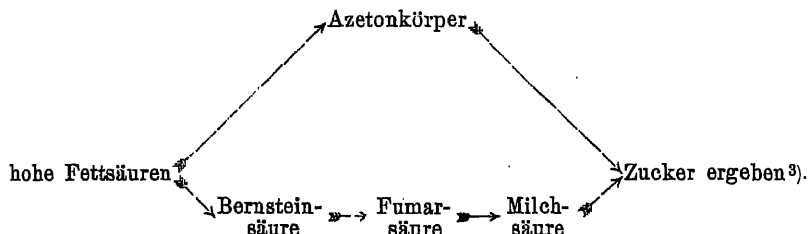
$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH + CO_2 \\ \\ \\ \end{array}$$

neben Azetaldehyd auch Aldol auftritt, wäre es immerhin denkbar, daß der Weg zur β-Oxybuttersäure auch über die Brenztraubensäure führen könnte[7].

[1]) A. MAGNUS-LEVY, Arch. f. exper. Pathol., 1901. Bd. 45, S. 433.
[2]) E. FRIEDMANN (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 202.
[3]) IWAMURA (Labor. v. E. Friedmann), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 61.
[4]) A. MAGNUS-LEVY, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Leipzig, F. C. W. Vogel 1899, S. 78.
[5]) N. MASUDA (Labor. G. Embden), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 140. Von anderer Seite her wird der Alkohol den antiketogenen Substanzen zugezählt, wie denn auch andere Substanzen, wie z. B. Weinsäure und Glyzerinaldehyd, je nach den Versuchsbedingungen angeblich eine Quelle der Azetonkörper bilden, oder antiketogen wirken können; (vgl. G. EMBDEN und K. OHTA, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 170. — R. T. WOODYATT, Journ. Amer. Med. Assoc., Vol 55, p. 2109.
[6]) G. EMBDEN und A. LÖB, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 47; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 246. — E. FRIEDMANN mit MOCHIZUKI und KONJIO, Biochem. Zeitschr 1913, Bd. 55; 1914, Bd. 61.
[7]) JDA SMEDLEY aud EVA LUBRZYNSKA, Biochem. Journ. Vol. 7, p. 364; Malys Jahresber. 1913, Bd. 43, S. 43.

Zur Frage der Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren.

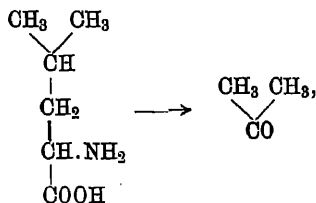
Von KARL SPIROS Laboratorium[1]) ist der Gedanke ausgegangen, daß auch die Bernsteinsäure als ein Abbauprodukt der hohen Fettsäuren und gleichzeitig als ein Zwischenprodukt zwischen Fett und Kohlehydrat gelten könnte. »Succinoxydase«[2]) wandelt sie leicht in Fumarsäure um, die auch im frischem Fleische vorkommt[3]) und die leicht zu Milchsäure vergärbar zu sein scheint:

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \\ \text{Bernsteinsäure} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \\ \text{Fumarsäure} \end{array} + H_2O = CO_2 + \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \\ \text{Milchsäure.} \end{array}$$

Da nun SPIRO (s. Vorl. LVI, S. 227) auch eine Zuckerbildung aus Fett auf dem Wege über die Azetonkörper annimmt, würde sich daraus für die Zuckerbildung aus hohen Fettsäuren etwa das Schema

Es sei hier bemerkt, daß oxybuttersaures Natron während der Zuckerausscheidung einem Phloridzinhunde beigebracht, die Relation D/N nicht gesteigert hat[4]).

Ableitung der Azetonkörper aus Verbindungen mit verzweigten Ketten.

Bisher war nur von der Beziehung der Azetonkörper zu normalen Fettsäuren die Rede. Man hat jedoch die Azetonkörper auch auf Verbindungen mit verzweigten Ketten, wie das Leuzin, zurückgeleitet und daran die Frage geknüpft, ob auch diese Bruchstücke des Eiweißmoleküles eine Quelle der Azetonkörper im Organismus werden können. Ich werde es versuchen, Ihnen den gegenwärtigen Stand des Problemes, das dank den Untersuchungen zahlreicher Autoren[5]) wesentliche Klärung erfahren hat, so gut ich es verstehe, auseinanderzusetzen.

Die Sache liegt so, daß das Leuzin als befähigt erkannt worden ist, im Organismus als Quelle von Azetonkörpern zu dienen. So lange man nur wußte, daß es bei Durchleitung durch die Leber Azeton zu liefern vermag, konnte man daran denken, daß dieses dadurch entsteht, daß der Leuzinkern neben der Verzweigungsstelle entzweireißt und daß ein Sauerstoffatom an dieser Stelle eintritt:

$$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \diagdown \; \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \; CH_3, \\ \diagdown \; \diagup \\ CO \end{array}$$

1) H. MÜLLER (Labor. von Spiro), Helvetica Chem. Acta 1922, Vol. 5.

2) BATTELLI und STERN, Thunberg.

3) Nach EINBECK.

4) MORRIS and GRAHAM (Glasgow), Lancet Vol. 211, p. 1020, Chem. Zentralbl. 1927 II, S. 450.

5) EMBDEN, FRIEDMANN, BAER und BLUM, RINGER, BORCHARDT und LANGE, BAUMGARTEN und POPPER, FORSSNER, FITTIPALDI u. a. — Vgl. die **Literatur** bei O. v. Fürth, Probl. II, S. 429—430 und MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 471.

gerade so, wie man sich die Azetonbildung bei der Oxydation von Eiweißkörpern mit Wasserstoffsuperoxyd vorstellt. Diese Auffassung hat sich aber als unhaltbar erwiesen, nachdem man erkannt hatte, daß die Azetessigsäure auch in diesem Falle die Vorstufe des Azetons bildet. Vermutlich wird das Leuzin zu Isovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2.COOH$ abgebaut. Es hat sich nun herausgestellt, daß auch das Isoamylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-CH_2.NH_2$, der Isoamylalkohol $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2.CH_2.OH$ der Isovaleraldehyd $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-COH$ und die Isovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-COOH$ im Organismus die Bildung von Azetonkörpern herbeiführen könne, ebenso wie auch die Äthylbuttersäure $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-COOH$, die β-Oxyisovaleriansäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>C(OH)-CH_2-COOH$ und die Dimethylakrylsäure $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>C=CH-COOH$. Man könnte sich den Sachverhalt derart zurechtlegen, daß eine der Alkylgruppen oberhalb der Verzweigungsstelle abgeworfen und durch ein Hydroxyl ersetzt wird:

$$\begin{matrix}CH_3\quad CH_3\\ \diagdown\,\diagup\\ CH\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}CH_3\\ \diagdown\\ CH.OH\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH.\end{matrix}$$

Diese Erklärungsmöglichkeit versagt jedoch, sofern man ihr nicht Gewalt antun will, bei der α-Methylbuttersäure $\begin{matrix}CH_3-CH_2-CH-COOH\\ \quad\quad\quad\quad |\\ \quad\quad\quad\quad CH_3\end{matrix}$, aus der ja analogerweise die α-Oxybuttersäure entstehen sollte. Von sechsgliedrigen verzweigten Komplexen werden die Methyläthylpropionsäure $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-COOH$ und die Diaethylessigsäure $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>CH-COOH$ als Azetonbildner angeführt.

Entstehung von Azetonkörpern aus Verbindungen mit zyklischen Kernen.

Auch gewisse Benzolderivate, deren Ring im Organismus zerstört wird, werden den Azetonbildnern beigezählt, so das Phenylalanin, das Tyrosin und Histidin; für das Prolin dagegen scheint dies nicht zu gelten; (auch vermag es die Zuckerbildung bei Phloridzinhunden zu steigern). Auch die leicht zerstörbare Homogentisinsäure (Benzolring mit OH, OH)$-CH_2COOH$ vermochte in Leberdurchblutungsversuchen Azetonkörper zu bilden, ebenso die Phenyl-α-milchsäure $C_6H_5.CH_2.CH(OH).COOH$ und p-Oxyphenylbrenztraubensäure $OH.C_6H_4.-CH_2.CO.COOH$[1].

Ist die β-Oxybuttersäure ein Produkt des normalen Stoffwechsels?

Eine weitere wichtige Frage, welche vorderhand für offen gelten muß, ist die, ob die β-Oxybuttersäure überhaupt als ein Produkt des normalen oder nur als ein solches des pathologischen Fettstoffwechsels zu gelten habe. Bereits mein früh verstorbener Freund LEO SCHWARZ, der sich durch seine Diabetesforschungen in der Wissenschaft ein dauerndes Andenken gesichert hat, war sich darüber im klaren, daß einverleibte β-Oxy-

[1]) Untersuchungen von DAKIN-WAKEMAN, EMBDEN-SALOMON, NEUBAUER-GROSS, SCHMITZ u. a.

buttersäure vom Diabetiker schwerer umgesetzt wird, als vom normalen Menschen, (während einverleibtes Azeton sowohl für den diabetischen, als auch für den normalen Organismus schwer angreifbar erscheint). Es ist demnach für das Azeton kaum denkbar, daß es im normalen Stoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, da es sonst auch normalerweise zum Vorscheine kommen müßte. Dagegen läßt sich für die β-Oxybuttersäure die Möglichkeit nicht ausschließen, daß sie ein intermediäres Produkt des physiologischen Stoffwechsels sei. Angenommen nun, daß dies tatsächlich der Fall ist, kann eine vermehrte Ausscheidung derselben unter pathologischen Bedingungen durch eine verminderte Zerstörung bedingt sein. Immerhin könnte es sich aber auch unter pathologischen Verhältnissen um eine vermehrte Bildung der Azetonkörper handeln. EMBDEN fand beim Durchblutungsversuche, daß die Leber pankreasdiabetischer Hunde eine Änderung ihrer normalen azetessigsäurebildenden Funktion im Sinne einer gewaltigen Steigerung derselben erleidet[1]; da er weiterhin fand, daß die Fähigkeit der lebensfrischen Leber, Azetessigsäure zum Verschwinden zu bringen, beim pankreaslosen Hunde der Norm gegenüber nicht vermindert ist, vermutet er, daß die vermehrte Ausscheidung der Azetonkörper im diabetischen Organismus nicht durch einen verminderten Abbau, sondern vielmehr durch eine vermehrte Bildung derselben bedingt sei. Doch kann dieses Resultat schon deswegen nicht als ein definitives gelten, als es ja nicht erwiesen ist, daß die im Organbreiversuche beobachtete Azetessigsäureabnahme dem vitalen Azetessigsäureabbau entspricht[2]).

Kohlehydratkarenz und Azidose.

In welcher Beziehung steht nun das Auftreten der Azetonkörper zum Umsatze der Kohlehydrate. Es hat sich da nun herausgestellt, daß die Kohlehydrate eine ausgesprochen antiketogene Wirkung entfalten.

Beim normalen, an gemischte Kost gewöhnten Menschen, sowie beim Affen hat schon die einfache Entziehung der Kohlehydrate eine Azidose, d. h. die Ausscheidung von Azeton, Azetessigsäure und Oxybuttersäure zur Folge. Beim Hunde, bei der Ziege und beim Schweine wird zwar nicht durch einfache Kohlehydratkarenz, wohl aber durch Kombination von Phloridzinvergiftung und Hunger Azidose hervorgerufen[3]).

Es besteht ein unverkennbarer Antagonismus zwischen dieser Neigung der Leber, aus Fett und hohen Fettsäuren Azetonkörper zu bilden und ihrem Glykogengehalte[4]). Eine perfundierte Säugetierleber liefert nach EMBDEN Azeton proportional ihrem Fettgehalte, umgekehrt proportional ihrem Glykogengehalt. Aus zugesetztem buttersaurem Natron wurde bei derartigen Versuchen bis 80% der theoretischen Azeton-

---

[1]) C. EMBDEN und LATTES, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 327.

[2]) G. EMBDEN und L MICHAUD, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 331 und Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 262; vergl. auch: E. ALLARD (Klinik Minkowski, Greifswald), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 380.

[3]) J. BÄR (Med. Klin. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 54, S. 153. — Die Leber phloridzindiabetischer Hunde bildet viel mehr Azeton, als die normale Leber (EMBDEN und LATTES, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 327).

[4]) Nach ISAAK (Kongr. f. innere Med. 1914) zeigt die Leber diabetischer Tiere das Vermögen, sowohl Milchsäure, als auch Azetessigsäure zu bilden. Beide Funktionen scheinen zu alternieren: ist der eine Vorgang intensiv, so ist der andere schwach; — das ist leicht verständlich, da wir ja wissen, daß die Milchsäure ein nahes Zuckerderivat ist.

menge erhalten[1]). Andererseits ist an der überlebenden Froschleber gezeigt worden, daß Azetessigsäure eine mobilisierende, verdrängende Wirkung gegenüber dem Glykogen entfaltet[2]). Die Hungerazidose beim Menschen verschwindet bei Zufuhr von 50 g Glukose, Fruktose und Sacharose[3]).

Antiketogene Substanzen.

Ebenso wie Kohlehydrate wirken auch andere im Organismus leicht verbrennliche Substanzen antiketogen. Auch im Leberdurchblutungsversuche vermag nach EMBDEN der Zusatz leicht verbrennlicher Substanzen zur Durchströmungsflüssigkeit die Aztonkörperbildung zu hemmen. So kann man z. B. die Azetessigsäurebildung aus Kapronsäure verhindern, indem man der Leber Valeriansäure, (welche wegen der ungeraden Zahl ihrer Kohlenstoffatome keine Quelle der Azetonkörper ist), zuführt[4]). Es ist begreiflich, daß Substanzen der verschiedensten Art, (wie Xylose, Glukonsäure, Mannit, Glyzerin, Alkohol, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Zitronensäure, Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure), welche im Organismus leicht der Verbrennung anheimfallen, unter Umständen, antiketogen wirken können[5]). Eine besonders intensive antiketogene Wirkung der Glutarsäure ist strittig[6]).

Wir wissen beispielsweise, daß Alanin, Milchsäure und Brenztraubensäure im Organismus von Phloridzinhunden vorzügliche Zuckerbildner sind. Es ist nun gezeigt worden, daß bei einem Hunde, der auf eine tägliche Nahrung von 100 g Milcheiweiß und 100 g Milchfett mit Azetonurie reagierte, etwa 25 g Glukose, Milchsäure oder Alanin, oder 30—40 g Brenztraubensäure die Azidose zum Verschwinden brachten[7]).

Man hat die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate einfach so gedeutet, daß sie eben den Fettzerfall hemmen. Es scheint aber, daß man mit dieser simplen Erklärung nicht in allen Fällen sein Auslangen findet.

Mechanismus der antiketogenen Wirkung.

Man hat auch vielfach angenommen, daß die Kohlehydrate gewissermaßen als Unterzünder für die schwer verbrennlichen hohen Fettsäuren wirken, daß die Fette im Feuer der Kohlehydrate verbrennen (ROSENFELD).

PH. A. SCHAFFER[8]) hat sich bemüht, die eigenartigen Wechselbeziehungen zwischen Kohlehydraten und Fetten in Modellversuchen in vitro zu veranschaulichen. Azetessigsäure wird von Wasserstoffsuperoxyd nur langsam angegriffen, durch Glukosezusatz kann aber der Effekt verzehnfacht werden. Es scheint sich dabei um, eine chemische Reaktion in fixen molekularen Verhältnissen zu handeln. Auch mutmaßliche Zwischenprodukte des Zuckerstoffwechsels, wie Azetaldehyd, Glyzerinaldehyd dgl., wurden im gleichen Sinne geprüft. Vorläufig scheint soviel festzustehen,

---

[1]) RAPER und SMITH (Manchester), Journ. of Physiol. 1926, Vol. 62, p. 7. Insulin war ohne Einfluß auf den Vorgang.

[2]) A. FRÖHLICH und L. POLLAK, Arch. f. exper. Pathol. 1914, Bd. 77.

[3]) M. W. GOLDBLATT (London), Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 948. — Galaktose, Laktose und Mannose waren nicht gleich wirksam.

[4]) G. EMBDEN und S. WIRTH, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 1.

[5]) Vgl. die **Literatur:** A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., 1906 Bd. 1, S. 184. — G. SATTA (Frankfurt a M.), Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 376. — J. BÄR und L. BLUM (Straßburg), Ebenda 1907, Bd. 10, S. 90; 1908, Bd. 11, S. 101; Arch. f. exper, Pathol. 1911, Bd. 65, S. 1. — O. NEUBAUER, Müchener Med. Wochenschr. 1906, S. 791.

[6]) Die diesbezüglichen Behauptungen von BÄR und BLUM sind von RINGER (Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 223) bestritten worden.

[7]) AUBEL et WURMSER, Comptes rend. 1913, Vol. 177, p. 836.

[8]) PH. A. SCHAFFER, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 47, p. 433, 499, Vol. 49, p. 143; 1922, Vol. 54, p. 399.

daß Glukose und andere Zucker, wenn sie in alkalischer Lösung oxydiert werden, durch eine Zwischenstufe hindurchgehen, welche pro Molekül mit je 2 Molekülen Azetessigsäure zu reagieren vermag. Dementsprechend faßt SCHAFFER die antiketogene Wirkung als das Resultat einer bestimmten chemischen Reaktion auf, die sich mit konstanter Proportionalität zwischen den reagierenden Stoffen abspielt[1]).

W. FALTA behauptet eine spezifisch ketogene Wirkung der Proteine. Die günstige Wirkung seiner Mehlfrüchtekuren bei Diabetikern bezieht er zum Teile auf eine Einschränkung des Eiweißumsatzes. Nicht die Steigerung der Fettverbrennung als solche, sondern die gleichzeitige Überschwemmung der Leber mit Eiweiß und Fett führe beim Ausfall der Kohlehydrate zu einer Bildung von Ketonkörpern[2]).

Von den (von K. SPIRO gestützten) Anschauungen GEELMUYDENS über Zuckerbildung aus Fett war schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 56, S. 226) die Rede. Das Schema Fett ⇀ Azetonkörper ⇀ Zucker stellt die Azetonkörper als Zwischenprodukt zwischen Fett und Zucker hin. GEELMUYDEN hält den Satz, »daß die Ketonkörper im Feuer der Kohlehydrate verbrennen«, für ebenso unrichtig wie die These, »daß die Fette im Feuer der Kohlehydrate verbrennen«. Er basiert seine Anschauungen hauptsächlich auf Beobachtungen über das Syndrom von Fettwanderung und Ketonurie, über den Antagonismus zwischen Fett und Glykogen in der Leber, wobei außer dem menschlichen Diabetes auch der experimentelle Pankreas- und Phloridzindiabetes, der Hungerdiabetes, die Schwangerschaftsglukosurie, das Azetonerbrechen der Kinder, die Phosphorvergiftung u. dgl. herangezogen werden. Die »spezifisch-dynamische Wirkung« des Fettes, d. h. eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels, welche mit einem gesteigterten Fettumsatze einhergeht, wird als ein Ausdruck des Überganges von Fett auf dem Umwege über die Azetonkörper in Zucker aufgefaßt[3]).

Coma diabeticum.

Bekanntlich ist das Coma diabeticum[4]), jener Symptomenkomplex, der schon vor vielen Jahren von KUSSMAUL klar beschrieben worden ist, insbesondere dank den Forschungen STADELMANNS und der NAUNYNschen Schule als Säurevergiftung, verursacht durch eine Anhäufung der Azetonkörper, aufgefaßt worden. MAGNUS-LEVY stellt fest, daß die Oxybuttersäure in allen schweren Fällen von Diabetes auch außerhalb des Comas in sehr großen Mengen (20 bis 30 g im Tage) im Harne erscheint. Im Coma

---

1) Man hat aus experimentellen und klinischen Beobachtungen entnehmen wollen, daß die Azetonkörper zuerst im Harne erscheinen, wenn die Relation zwischen Nahrungskohlehydrat und Fett sich allzusehr zugunsten des letzteren verschiebt, z. B. mehr als viermal so viel Fett als Kohlehydrat (ZELLER) vorhanden ist. Nach LUSKSOLL jedes Molekül β-Oxybuttersäure die Gegenwart eines Triosemoleküls zur Verbrennung benötigen. — Andere Angaben lauten dahin, daß die Azetonkörperausscheidung einsetzt, wenn mehr als 1 Molekül »ketogenen« Materials (Fettsäuren) auf 1 Molekül »antiketogenen« Materials (Zucker u. dgl.) entfällt. — Andere wieder errechnen 2 Moleküle Fettsäure: 1 Molekül Zucker als Grenze. — Vgl. weiteres bei R. WAGNER und R. PRIESEL, Ergebn. d. inneren Med. 1926, Bd. 30, S. 593—604. — Während Hefe Azetonköper nur im geringem Umfange abbaut, wird der Abbau durch die Gegenwart von Zucker, Brenztraubensäure oder Azetaldehyd verstärkt (ST. WEISS und M. ALTAI, Budapest. Zeitschr. f. exper. Med. 1925, Bd. 47, S. 606), und ebenso durch jene Aminosäuren, welche im Organismus leicht in Zucker übergehen (ST. WEISS, Ebenda 1926, Bd. 52, S. 701.)

2) W. FALTA, Münchener Med. Wochenschr. 1924, S. 1716. — Dagegen haben ST. R. BENEDICT und E. OSTERBERG (Proc. Soc. Exp. Biol. 1914, Vol. 12, p. 45) bei phloridzinisierten Hunden nach mäßiger Fütterung mit Proteinen eine Abnahme der Azetonkörperausscheidung um 50—90% bemerkt.

3) Bez. einer ausführlichen Erörterung derartiger Anschauungen vgl. die Monographie von H. CH. GEELMUYDEN über das Syndrom der Fettwanderung und der Ketonurie in den Ergebn. d. Physiol. 1923, Bd. 21, S. 274—437.

4) **Literatur über Azetonkörper beim Coma diabeticum:** C. VON NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 69—86.

komme es zu einer abnormen Erhöhung der Bildung dieser Säure, beziehungsweise zu einer Verminderung ihrer Verbrennung. Im Harne können dann enorme Mengen davon (bis 160 g an einem Tage) erscheinen. Da der Alkalivorrat, den der Körper zur Neutralisation der ihn überschwemmenden Säuren in fertigem Zustande bereit hält, kein sehr großer ist, wird weitaus der größte Teil der Säuren (Oxybuttersäure, Azetessigsäure) durch Ammoniak neutralisiert, welches infolgedessen der Harnstoffbildung entzogen wird; daher gibt in solchen Fällen die Ammoniakausscheidung im Harne einen annähernd richtigen Maßstab für die Säureausscheidung[1]).

Die Oxybuttersäure, als deren Bildungsstätte man sicherlich die Leber und auch die Muskeln, vielleicht aber auch andere Organe ansehen kann[2]), führt beim Coma, wie aus den Beobachtungen von MINKOWSKI, FR. KRAUS u. a. hervorgeht, eine Herabsetzung der titrimetrischen Blutalkaleszenz und des Gehaltes des Blutes an fest gebundener Kohlensäure herbei. Es war daher durchaus logisch, daß man dem Coma, das nach dem Urteile von FRERICHS für das Leben der Diabetiker (neben der Lungenphthise) die schwerste Gefahr bedeutet, durch eine prophylaktische Alkalibehandlung zu begegnen trachtete.

Therapie des Coma.

Gegenwärtig scheint das Insulin die Alkalitherapie des Coma gänzlich in den Hintergrund gedrängt zu haben.

»Die Alkalitherapie«, sagt UMBER[3], »haben wir seit Einführung des Insulins so gut wie ganz aufgegeben. Die vielfach noch übliche Dauerzufuhr kleiner Alkalidosen, die dem Kranken allmählich so zuwider wird, ist völlig zwecklos. Der Körper verfügt ja über erhebliche Ammoniakvorräte, die der Harnstoffsynthese entzogen werden und zur Neutralisation selbst erheblicher Säuremengen im Organismus leicht zur Verfügung stehen. Bei nicht durchführbarer Insulinbehandlung pflegen wir auch erst dann Alkalien zu verabfolgen, wenn der Ammoniak-N bis auf 40—50% des Gesamt-N im Harne ansteigt. Dann soll man aber auch gleich große Mengen von Natronbikarbonat, oder Natronzitrat, kombiniert mit Magnesium- und Kalziumkarbonat geben, bis die Ammoniakausscheidung wieder normal geworden ist. Kleine verzettelte Dosen von Alkalien bei leichter Azidose sind ganz zwecklos. Steht Insulin zur Verfügung, so soll die lästige Alkalitherapie dem Kranken überhaupt völlig erspart werden[4]).« An anderer Stelle heißt es: »Die schönsten Triumphe feiert die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum. Man muß es erlebt haben, wie Comatöse in tiefer Bewußtlosigkeit eingeliefert werden, alles um sich her mit Azeton erfüllend, mit wogender Kußmaulscher Atmung, mit erschlafften Bulbi und drohendem Vasomotorenkollaps und wie sie dann wie mit einem Zauberschlage durch eine energische Insulingabe in kurzer Frist zum Leben zurückgeführt werden, in klarem Bewußtsein sich wieder im Bett erheben, nach Essen verlangend oder, wie in einem unserer Fälle, um eine Zigarrette bittend. Am nächsten Tage kann schon bereits die ganze Ketonurie verschwunden sein; der Harn ist zuckerfrei, der Patient infolge von normaler Wasserfüllung seiner vorher zur Trocknis verdursteten Gewebe kaum wiederzuerkennen, um dann nach wenigen Wochen zucker- und azidosefrei, mit ansehnlicher Toleranz, zu voller Arbeitsleistung wieder ins soziale Leben einzutreten.«

Wesen und Begleiterscheinungen des Coma.

Nach K. THOMAS ist jeder normale Mensch bei einigem gutem Willen imstande, sich im Laufe weniger Tage in einen comaartigen Zustand zu versetzen, indem er mehrere Tage nur von Kartoffeln lebt, dann

[1]) H. CH. GEELMUYDEN (Christiania), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 128; 1911, Bd. 73, S. 176.

[2]) J. BÄR (Med. Klinik, Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 54, S. 153.

[3]) F. UMBER, Ernährung und Stoffwechselkrankh., 3. Aufl. 1925, S. 332 u. 310.

[4]) Nach O. HANSSEN (Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 76) scheint die Injektion großer Bikarbonatdosen nicht ganz unbedenklich zu sein und unter Umständen Wasserretention, Ödeme, auch Hirnödem hervorzurufen.

weitere zwei Tage nur von Zucker, dann aber plötzlich sich auf reine Fettnahrung beschränkt (Öl oder Butter). Es tritt Übelkeit, Schwindel und Benommenheit auf und im Harne findet sich massenhaft Azeton[1]. — Normale, ausgewachsene Hunde zeigen im Hunger oder bei Fettüberernährung keine oder nur geringe Ketonkörperbildung; ganz junge Hunde dagegen bekommen beim Hunger leicht Azidose und sterben schnell daran. Will man bei Phloridzinhunden Azidose erzeugen, so muß man allzu große Gaben dieses Giftes (mehr als 1 g täglich) vermeiden. Eine Kost mit reichlich Eiweiß, Kohlehydrat und etwas Fett beseitigt bei Phloridzin- (nicht aber bei Pankreas-)hunden die Azidose-Gefahr[2].

Das eigentliche Wesen des Coma ist noch immer eine dunkle und vielumstrittene Sache. Was die Toxizität der β-Oxybuttersäure betrifft, von der sich sicherlich größere Mengen in den Organen anhäufen können[3], soll die Giftigkeit dieser Substanz in mancher Hinsicht an diejenige der Narkotika erinnern; sie setzt die Atmung der Leberzellen (gemessen nach Warburgs Methode) herab und schädigt die Löslichkeit von Proteinen[4]. Manche Autoren zweifeln überhaupt daran, ob die Anhäufung der Azetonkörper das für das Coma wesentliche sei und legen auf Kreislaufstörungen[5], auf die Bluteindickung[6]) udgl. Gewicht.

Nach neuen Untersuchungen aus dem Laboratorium von Allen in Morristown wirkt Azeton nur wie ein flüchtiges Narkotikum. Azetessigsäure dagegen bewirkt eine schleppende Vergiftung mit Coma, Krämpfen, Dyspnoe und Verminderung des Blutzuckers. Man könnte immerhin daran denken, ob nicht das menschliche Coma eine Azetessigsäurevergiftung sei. Die Oxybuttersäure ist tatsächlich nur wenig giftig; erst in großen Mengen entfaltet sie eine ähnliche Wirkung wie die Azetessigsäure. Recht interessant ist auch die Beobachtung, daß sich nach Einverleibung von Oxybuttersäure keine Azetessigsäure im Blute gefunden hat; wohl aber ist nach Zufuhr von Azetessigsäure β-Oxybuttersäure im Blute angetroffen worden. Das sieht so aus, als ob vielleicht der Organismus auf reduktivem Wege die Azetessigsäure entgiften würde[7].

Beim Coma wird der Blutzucker meist besonders hoch gefunden: fast nie unter 0,5%[8]; dabei werden Untertemperaturen bis 31° beobachtet und man hat daran gedacht, daß hier vielleicht ein Fingerzeig für die Erklärung des Comas gelegen sei[9]. Einerseits wurde ein Absinken der renalen Kochsalzausscheidung[6], andererseits eine Herabsetzung des Kochsalzgehaltes des Blutes[10] hervorgehoben. — Wer vermöchte wohl heute zu sagen, was da wesentlich und was unwesentlich sei? Da heißt es eben, wie so oft: Geduld haben und weiter beobachten!

---

1) K. Thomas (Antrittsrede), Zeitschr. f. angew. Chemie 1921, Bd. 34.

2) Frederick M. Allen mit Mary Wishart, Journ. of metabol. research 1924, Vol. 4, p. 189, 199, 223.

3) E. Sassa fand in meinem Laboratorium den Oxybuttersäuregehalt der Organe von Menschen, die dem Coma erlegen waren, bis 8 mal so groß wie in der Norm. Die Leber zeigte die größte Anhäufung (Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 59, S. 362).

4) K. Harpuder, Verhandl. d. Ges. f. innere Med. 1925, S. 324. — Das Natriumsalz der β-Oxybuttersäure hemmt die Verbrennung der Aminosäuren durch Tierkohle.

5) Lorant (Med. Klin. Prag), Klin. Wochenschr. 1926, S. 216.

6) Meyer-Bisch und Wohlenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1926, Bd. 103, S. 260.

7) F. Allen and Wishart; Hurtley; Marriot; Dungan (Morristown), Journ. of metabol. research 1924, Vol. 6, p. 229.

8) Nach Petrén u. a.

9) E. J. Lesser in Ronas Ber. 1926, Bd. 38, S. 56.

10) L. Blum u. Mitarb. (Straßburg), Compt. rend. Soc. Biol. 1925, Vol. 92 u. 93.

Faktoren welche die Azidose fördern und hemmen.

Man hat die mannigfachsten Faktoren in bezug auf ihr Vermögen geprüft, die Azidose zu steigern oder zu hemmen. So ist es einem Autor gelungen, bei fettgefütterten Ratten die Azidose durch Ammoniumbiphosphat und Ammoniumchlorid zu unterdrücken[1]. Umgekehrt ergab eine neue Untersuchung meines Laboratoriums[2] an Phloridzinhunden eine verstärkende Wirkung von Ammoniumsalzen, ebenso wie von Kalium und Magnesiumsalzen. Kalzium dagegen erwies sich der Ketosis gegenüber herabsetzend; dabei scheint es sich nicht etwa um eine Nierendichtung, sondern um eine verminderte Produktion der Azetonkörper im Organismus zu handeln. — Versuche aus Ashers Laboratorium haben gezeigt, daß, wenn die überlebende Leber von Säugetieren mit lymphtreibenden Substanzen (wie Krebsmuskelextrakt, Blutegelextrakt oder Pepton) durchströmt wird, eine erhebliche Steigerung der Azetonbildung erfolgt[3]. — Daß die Azidose auch nervösen Einflüssen unterliegt, kann nicht bezweifelt werden. Man hat bei Nervenkrankheiten auch ohne Nahrungsenthaltung Azidose beobachtet; so bei Melancholie und Epilepsie[4].

Eine schon bestehende oder durch Kohlehydratentzug provozierte Ketonurie wird durch subkutane Adrenalininjektionen verstärkt[5].

Sehr merkwürdig ist die Wirkung einer Alkaliüberschwemmung des Körpers auf die Ausscheidung der Azetonkörper. Fettreiche Diät allein bewirkt bei Ratten keine derartige Stoffwechselstörung, wohl aber in Kombination mit Natriumkarbonatzufuhr[6]. — Bei Menschen bewirkt Überschwemmung mit Natriumbikarbonat Zunahme einer bestehenden Hungerazidose. Es scheint auch, daß die Glykogenablagerung in Leber und Muskeln dabei eine starke Verminderung erfährt[7]. Also wiederum der alte Antagonismus zwischen Azetonkörpern und Glykogen!

Abbau der Azetonkörper in Organen.

Snapper und seine Mitarbeiter haben festgestellt, daß eine durchblutete Niere imstande ist, bedeutende Mengen von β-Oxybuttersäure abzubauen. Werden überlebende Hundelebern mit der letzteren durchströmt, so fand sich fast die ganze Menge entweder als solche oder als Azetessigsäure wieder. Wurde mit Azetessigsäure durchströmt, so wurde die Hauptmenge davon zu β-Oxybuttersäure reduziert. Die Niere dagegen vermag nur in geringem Umfange diese Reduktion zu vollziehen[8]. E. Schmitz und Peiser[9] sahen bei Durchströmung der Lunge von Katzen weder einen Übergang von Buttersäure in Oxybuttersäure, noch einen solchen von dieser in Azetessigsäure; es fanden sich also für einen echten Fettabbau in der Lunge, wie er von anderen Autoren behauptet wird (vgl. Vorl. 65), keinerlei Anhaltspunkte.

---

1) W. B. Wigglesworth (Cambridge), Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 1203.
2) T. Takao, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 172, S. 280.
3) Y. Abe, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 165, S. 312.
4) B. H. Schaw, Journ. of. ment. science 1920, Vol. 66.
5) Hirschhorn u. Leo Pollak, Zeitschr. f. klin. Med. 1927, Bd. 105, S. 371.
6) Levene and A. H. Smith, Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 75, p. 1.
7) Goldblatt (London), Biochem. Journ. 1927, Vol. 21, p. 991.
8) S. Snapper, Grünbaum u. Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 100; 1927, Bd. 181, S. 410, 418, Bd. 185, S. 223.
9) E. Schmitz und Peiser, Ebenda 1925, Bd. 160, S. 1.

LXVII. Vorlesung.

Nachweis und Bedeutung der Azetonkörper — Schicksale körperfremder Stoffe im Organismus.

Nachweis des Azetons und der Azetessigsäure.

Wie bekannt, ist das Azeton eine farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit von charakteristischem, obstartigem Geruche. Sie geht beim Destillieren bereits mit den ersten Portionen des Destillates über und ist mit Wasser, Alkohol und Äther mischbar. Das Azeton gibt die Legalsche Probe[1]: mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge eine blutrote, bald verblassende Färbung — ganz ähnlich der analogen Reaktion des Kreatinins, die jeder normale Harn gibt (s. o. Vorl. 48, S. 93). Der charakteristische Unterschied ist aber der, daß, wenn man die Abblassung abwartet und sodann Essigsäure hinzufügt, bei Gegenwart von Azeton eine kirschrote Färbung auftritt. — Die Reynold-Gunningsche Reaktion beruht darauf, daß das Azeton nicht unbeträchtliche Mengen von Quecksilberoxyd zu lösen vermag. Wird daher eine azetonhaltige Flüssigkeit mit Natronlauge alkalisch gemacht, sodann Quecksilberchlorid zugefügt und filtriert, so läßt sich im Filtrate das gelöste Quecksilberoxyd mit Schwefelammon nachweisen. — Weiter die Liebensche Jodoformprobe: eine stark verdünnte, mit Natronlauge alkalisierte Azetonlösung reagiert mit Jodjodkaliumlösung unter Abscheidung von Jodoform:

$$CH_3.CO.CH_3 + 3J_2 + 4NaOH = CHJ_3 + CH_3.COONa + 3NaJ + 3H_2O.$$

Führt man die Probe, statt mit Natronlauge, mit Ammoniak aus, so entsteht vorübergehend ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff, der beim Stehen allmählich verschwindet, worauf die Jodoformabscheidung sichtbar wird.

Für die Azetessigsäure charakteristisch ist die Gerhardtsche Probe: eine bei tropfenweisem Zusatze von Eisenchlorid hervortretende, burgunderweinrote Färbung. Dieselbe wird deutlicher, wenn man den in jedem Harne auftretenden bräunlichen Eisenphosphatniederschlag abfiltriert und dann weiter Eisenchlorid hinzufügt[2].

Weiter möchte ich noch einige Worte über die quantitative Bestimmung der Azetonkörper[3] hinzufügen.

---

[1] Nach LORBER (Budapest, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 18, S. 375) beruht in sogenannten »Azetonharnen« sowohl die Nitroprussidreaktion als auch die Liebensche Reaktion nicht sowohl auf der Gegenwart von Azeton, vielmehr auf derjenigen von Azetessigsäure.

[2] Man beachte, daß auch Harne, die z. B. Salizylsäure, Phenol oder Antipyrin enthalten, ähnliche Färbungen geben!

[3] **Literatur über die quantitative Bestimmung der Azetonkörper:** G. EMBDEN und E. SCHMITZ, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, S. 906—939. — E. LETSCHE, Ebenda 1911, Bd. 5, S. 197—199. — Vgl. auch G. EMBDEN und L. MICHAUD, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 262; Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 332. — HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Chemische Analyse, 9. Aufl. 1924, S. 739—746. — G. EMBDEN und E. SCHMITZ, Abderhaldens Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 5 1924, S. 187—250.

Bestimmung des Azetons und der Azetessigsäure.

Was zunächst die Bestimmung des Azetons betrifft, gebührt dem altbewährten Messinger-Huppertschen Verfahren noch immer der erste Rang; dasselbe beruht darauf, daß das Azeton aus dem Harne abdestilliert, durch Umsetzung mit Jodjodkalium in alkalischer Lösung in Jodoform übergeführt und die zur Jodoformbildung verbrauchte Jodmenge titrimetrisch bestimmt wird. Man kann das Azeton aus dem Destillate auch durch Nitrophenylhydrazin (nach v. ECKENSTEIN und BLANCKSMA) als hellgelben, kristallinischen Niederschlag abscheiden und zur Wägung bringen[1]. Man kann es ferner mit alkalischer Quecksilberzyanidlösung fällen, den Azetonquecksilberniederschlag durch Säure zersetzen und das Quecksilber nach einem (der Volhardschen Silberbestimmungsmethode ganz analogen) Titrationsverfahren bestimmen[2]. Man kann endlich die Anlagerung von Natriumbisulfit an das Azeton zur jodometrischen Bestimmung desselben verwerten, vorausgesetzt, daß man eine sehr lange Reaktionsdauer wählt[3], während bei kurzdauernden Versuchen die hydrolytische Dissoziation sich derart bemerkbar macht, daß neben der gebundenen schwefligen Säure stets ein großer Bruchteil derselben in freier Form vorhanden ist[4]. Man muß bei der Azetonbestimmung, wenn der Harn gleichzeitig Traubenzucker enthält, besondere Vorsicht üben, da sich beim Erhitzen zuckerhaltiger Lösungen leicht keton- und aldehydartige Substanzen bilden, welche unter Umständen Azeton vortäuschen können[5].

Die getrennte Bestimmung von Azeton und Azetessigsäure, wie sie einerseits von EMBDEN und SCHLIEP[6], andererseits von FOLIN[7] ausgearbeitet worden ist, beruht darauf, daß in einer Harnportion das vorgebildete Azeton durch vorsichtige Destillation bei sehr geringem Drucke und niederer (35° nicht übersteigender) Temperatur oder durch einen Luftstrom übergetrieben und bestimmt wird. Die Ausführung des Messingerschen Verfahrens in einer anderen Portion, eventuell nach Kochen mit Phosphorsäure, wobei auch die Azetessigsäure Azeton liefert, gibt die Summe von Azeton und Azetessigsäure. ROWALD[8] empfiehlt die Kombination der Vakuumdestillation nach EMBDEN mit der Nitrophenylhydrazinfällung als den gangbarsten Weg zu einer getrennten Bestimmung von Azeton und Azetessigsäure.

---

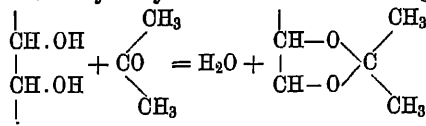
[1] S. MÖLLER (Klinik v. Leyden), Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 64, S. 207. — W. C. DE GRAAFF, Pharmac. Weekbl. Bd. 44, S. 555; Jahresber. f. Tierchem. 1907, Bd. 37, S. 356.

[2] H. SCOTT WILSON (Oxford), Journ. of Physiol. 1911, Vol. 42, p. 444.

[3] A. JOLLES. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 1306.

[4] J. MONDSCHEIN (unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 42, S. 95—97.

[5] BORCHHARDT (Wiesbaden), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 62. — Azeton ist auch imstande sich an zwei Hydroxyle der Fruktose anzulagern:

$$\begin{matrix} | \\ CH.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ / \\ CO \\ \backslash \\ CH_3 \end{matrix} = H_2O + \begin{matrix} | \\ CH-O \\ | \\ CH-O \\ | \end{matrix} \!\!>\! C \begin{matrix} CH_3 \\ / \\ \\ \backslash \\ CH_3 \end{matrix}$$

OHLE und KOLLER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1924, Bd. 57, S. 1566.

[6] L. SCHLIEP (Labor. Embden), Zentralbl. f. Stoffw. 1907, Nr. 2, S. 250, 289.

[7] O. FOLIN, Journ. of biol. Chem. 1907, Vol. 3, p. 177. — J. S. HART, Journ. of biol. Chem. 1908, Vol. 4, p. 473.

[8] J. ROWALD, Inaug.-Diss., Gießen 1908.

Nach ENGFELDT[1]) kann die Summe von Azeton und Azetessigsäure im Harne approximativ mit Nitroprussidnatrium unter Zusatz von Ammonsulfat und Ammoniak kolorimetrisch bestimmt werden. — Ein anderes kolorimetrisches Verfahren[2]) (nach ST. R. BENEDICT) basiert auf der Farbenreaktion, welche das Azeton in alkalischer Lösung mit Salizylaldehyd gibt.

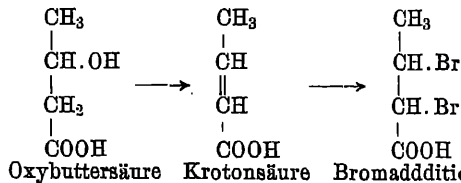
Die β-Oxybuttersäure wird meist in Form eines schwer kristallisierenden Sirups erhalten, der in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich ist. Die Säure ist durch Schwermetallsalze nur schwer fällbar, auch nicht durch Bleiessig und Ammoniak. Ihr Nachweis beruht auf dem Übergange in Azeton bei der Oxydation und ihrer optischen Aktivität. Ist ein mit Hefe vergorener Harn noch stark linksdrehend, so ist die Anwesenheit von Oxybuttersäure darin nicht unwahrscheinlich.

Quantitative Bestimmung der Oxybuttersäure.

Zur quantitativen Bestimmung der Oxybuttersäure stehen im wesentlichen drei Wege offen: die polarimetrische Bestimmung, die Überführung in Krotonsäure und in Azeton.

Die von MAGNUS-LEVY ausgearbeitete polarimetrische Methode, welche auf der optischen Aktivität der Oxybuttersäure beruht und welche beim Vorhandensein größerer Mengen gute Resultate liefert, wird unsicher, sobald es sich um kleine Quantitäten handelt, schon darum, weil z. B. auch aus dem normalen Harne linksdrehende Substanzen in den ätherischen Extrakt übergehen können und weil das spezifische Drehungsvermögen der β-Oxybuttersäure kein hohes ist[3]). Es ist auch empfohlen worden, die Oxybuttersäure, anstatt mit Äther, aus dem mit Ammonsulfat gesättigten Harne mit Essigäther auszuschütteln[4]).

Es hat ferner DARMSTÄDTER eine Methode angegeben, bei der die Oxybuttersäure durch Destillation mit Schwefelsäure unter Wasserspaltung in Krotonsäure übergeführt und diese alkalimetrisch bestimmt wird. Diese Methode hat sich jedoch bei den Nachprüfungen[5]) als wenig genau erwiesen; dagegen erhält man anscheinend brauchbare Resultate, wenn man die Krotonsäure nach RYFFEL[6]) und nach B. O. PRZIBRAM[7]) nicht alkalimetrisch, sondern auf Grund ihres Bromadditionsvermögens bestimmt:

$$\begin{array}{ccccc} CH_3 & & CH_3 & & CH_3 \\ | & & | & & | \\ CH.OH & & CH & & CH.Br \\ | & \longrightarrow & \| & \longrightarrow & | \\ CH_2 & & CH & & CH.Br \\ | & & | & & | \\ COOH & & COOH & & COOH \end{array}$$

Oxybuttersäure Krotonsäure Bromaddditionsprodukt.

Dabei wird Brom im Überschusse zugegeben; das überschüssige Brom setzt aus zugefügtem Jodkali eine äquivalente Jodmenge in Freiheit,

---

1) N. O. ENGFELDT (Stockholm), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 257 (nach ROTHERA's, Modifikation der Legalschen Probe).

2) JANETTE A. BEHRE und STANLEY R. BENEDICT (Cornell Univ.), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 70, p. 487. — Auch im Blute kann die Bestimmung der Azetonkörper in dieser Weise erfolgen, indem es enteiweißt und durch Kalkwasser und Kupfersulfat von Zucker befreit wird. Die Destillation aus saurer Lösung liefert die Summe von Azeton und Azetessigsäure, die darauffolgende Oxydation mit Bichromat auch die Oxybuttersäure.

3) EMBDEN und SCHMITZ, GEELMUYDEN, B. O. PRZIBRAM, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 10, S. 279.

4) E. OHLSSON (Lund), Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 77.

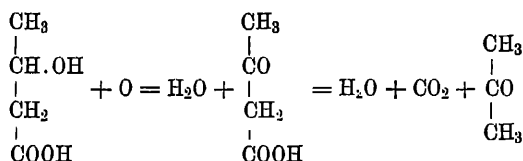
5) EMBDEN und SCHMITZ. B. O. PRZIBRAM l. c.

6) RYFFEL, Journ. of Physiol. Vol. 32, Proc. Physiol. Soc. LVI, 20. Mai 1905.

7) B. O. PRZIBRAM l. c.

welche mit Hilfe von Thiosulfat titrimetrisch ermittelt wird. Es empfiehlt sich, den Harn nicht direkt der Schwefelsäuredestillation zu unterwerfen, vielmehr den mit Ammonsulfat gesättigten, mit Schwefelsäure angesäuerten Harn erst 24 Stunden lang in dem Lindtschen Apparate mit Äther zu extrahieren und dann erst den Ätherextrakt weiter zu verarbeiten.

Das meistgeübte Bestimmungsverfahren ist die Methode von SCHAFFER[1]), welche darauf beruht, daß die oxybuttersäurehaltige Flüssigkeit bei Gegenwart verdünnter Schwefelsäure zum Sieden erhitzt und sodann tropfenweise mit Kaliumbichromatlösung versetzt wird. Dabei zerfällt die Oxybuttersäure nach der Gleichung:

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + O = H_2O + \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} = H_2O + CO_2 + \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

über Azetessigsäure in Azeton, Kohlensäure und Wasser; das überdestillierte Azeton wird in Wasser aufgefangen und maßanalytisch nach MESSINGER mit Jod und Thiosulfat bestimmt. J. MONDSCHEIN[2]), der in meinem Laboratorium ein Verfahren ausgearbeitet hat, welches die quantitative Bestimmung von Oxybuttersäure und Milchsäure nebeneinander ermöglicht (s. u.), konnte sich von der Genauigkeit des Schafferschen Verfahrens ausreichend überzeugen.

Es ist unrichtig, daß die Schaffersche Methode bei Gegenwart von Zucker unbrauchbar wird. Übt man die Vorsicht, das azetonhaltige Destillat mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd zu kochen, um etwa dem Azeton beigemengte, aus Kohlehydraten durch Oxydation entstandene, aldehydartige Substanzen zu zerstören, so bewirkt die Gegenwart von Zucker keinen merklichen Fehler[3]).

Es sind eine Anzahl Modifikationen dieser wertvollen Methode vorgeschlagen worden[4]). FOLIN und DENIS haben eine nephelometrische Bestimmung sehr kleiner Oxybuttersäuremengen angegeben[5]). VAN SLYKE[6]) wiederum wägt den Niederschlag, welcher beim Kochen einer Azetonlösung mit Merkurisulfat und Schwefelsäure entsteht.

Dort, wo große Mengen von Oxybuttersäure in Erscheinung treten, kann man die Resultate durch die titrimetrische Bestimmung der Gesamtmenge organischer Säuren im Harne kontrollieren (was nach Beseitigung kalkfällbarer Substanzen durch aufeinanderfolgende Titration mit Phenolphthalein und Tropäolin OO als Indikatoren nach einem gewissen Berechnungsmodus geschehen mag)[7]).

Oxybuttersäuregehalt normaler und diabetischer Organe.

Die phantastischen Vorstellungen älterer Autoren, denen zufolge die Organe im Coma verstorbener Diabetiker sozusagen mit Oxybuttersäure vollgestopft sein sollten, haben durch neuere Untersuchungen keinerlei Bestätigung gefunden.

---

1) PH. A. SCHAFFER, Journ. of biol. Chem. 1908, Vol. 5, p. 211.

2) J. MONDSCHEIN l. c.

3) SCHAFFER l. c. p. 218. — R. SASSA (Labor. v. O. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 59, S. 366. — Vgl. auch W. STEPP und W. ENGELHARDT (Bestimmung von Azeton neben Aldehyd, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 111).

4) N. O. ENGFELDT (Stockholm), Ebenda 1924, Bd. 144, S. 556. — Beiträge zur Kenntn. d. Biochem. d. Azetonkörper, Lund 1920.

5) O. FOLIN and DENIS, Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18, p. 263. Dabei wird das resultierende Azeton mit Scott-Wilsonschem Reagens (Merkurizyanid + NaOH + $AgNO_3$) gefällt und mit einer Azetonstandardlösung von 0,5 mg% verglichen.

6) D. D. VAN SLYKE, Ebenda 1917, Vol. 32, p. 455.

7) D. D. VAN SLYKE and PALMER, Ebenda 1920, Vol. 41.

ENGFELDT (l. c.) fand im Blute nicht komatöser Diabetiker 0,04—0,05%, beim Coma 0,12—0,18% Oxybuttersäure. SASSA (l. c. in meinem Laboratorium) hat im Blute und den Organen normaler Menschen mit Schaffers Methode 0,01—0,02%, im Coma kaum das achtfache (0,05—0,16%) gefunden.

SNAPPER und GRÜNBAUM[1]) aber erhielten unter Anwendung einer verfeinerten Methodik noch geringere Werte. Vielleicht täuschen bei der jodometrischen Bestimmung andere jodbindende Substanzen die Bildung von Azeton vor.

Schicksal körperfremder Stoffe im Organismus.

Nachdem wir uns nun im Laufe der vorangegangenen Vorlesungen bemüht haben, uns so gut oder so schlecht es eben gehen wollte, mit den Schicksalen der wichtigsten Nährstoffe, nämlich der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, auseinanderzusetzen, wollen wir nunmehr unser Wissen dadurch abrunden, daß wir die Schicksale einiger körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel zu verfolgen trachten[2]).

Abbau von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten.

Indem wir dabei mit den Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten beginnen, knüpfen wir unmittelbar an die im Verlaufe der letzten Vorlesungen in bezug auf den Abbau der Fette und den Ursprung der Azetonkörper gewonnenen Kenntnisse an. Wir haben gehört, daß insbesondere die Forschungen von KNOOP und EMBDEN zu der Erkenntnis geführt haben, daß bei dem Abbau normaler Fettsäuren im Tierkörper die β-Oxydation eine große Rolle spielt und daß man sich einen Oxydationsmodus vorstellen kann,

$$R.CH_2.CH_2.COOH \rightarrow R.CH(OH).CH_2.COOH \rightarrow R.CO.CH_2.COOH \rightarrow R.COOH,$$

bei dem eine normale Fettsäure zunächst durch β-Hydroxylierung in eine β-Oxysäure und diese über die β-Ketonsäure in die um zwei Kohlenstoffatome ärmere Säure übergeht.

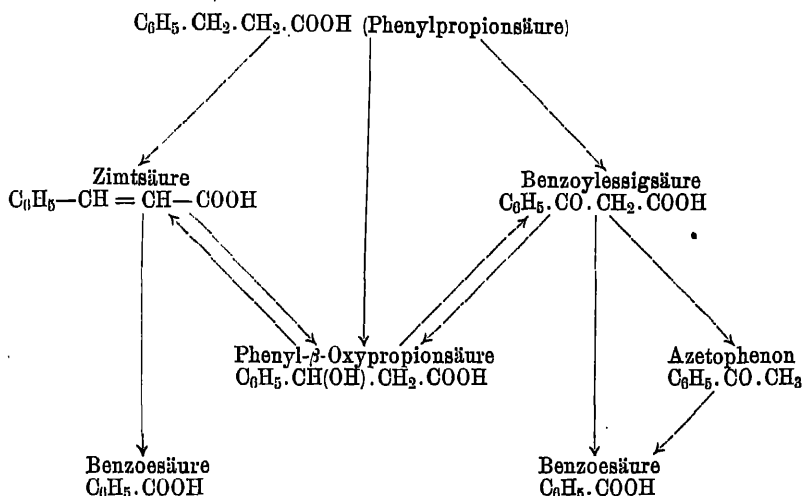
In einer großen Zahl mühevoller Untersuchungen, die mit einem bedeutenden Aufwande von chemischem Wissen und Können im Laufe der letzten Jahrzehnte insbesondere von E. FRIEDMANN, F. KNOOP, H. D. DAKIN, O. NEUBAUER und K. THOMAS ausgeführt worden sind[3]), ist nun das Schicksal vieler, mit Phenyl, Halogenphenyl, Furfuryl udgl. substituierter Fettsäuren, Oxysäuren, Ketonsäuren und Aminosäuren im Stoffwechsel verfolgt worden. Diese Untersuchungen, auf deren einzelne Phasen ich hier nicht näher eingehen kann, haben nun gelehrt, daß obigem ein-

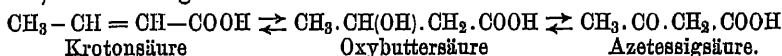
---

[1]) SNAPPER und GRÜNBAUM (Amsterdam), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 357, 387. Die Organextrakte wurden mit Wolframat und Schwefelsäure enteiweißt, mit Kupfersulfat und Kalkmilch entzuckert; die Filtrate nach SCHAFFER mit Bichromat oxydiert; die Bestimmung des Azetons erfolgte schließlich gravimetrisch als Quecksilberverbindung nach VAN SLYKE.

[2]) **Literatur über Ausscheidung körperfremder organischer Substanzen:** A. HEFFTER, Ergebn. d. Physiol. 1905, Bd. 4, S. 184—306.

[3]) F. KNOOP, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, Freiburg i. B. 1904. — Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11 und spätere Arbeiten. — E. FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 151. — E. FRIEDMANN und C. MAASE, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 97, 113. — E. FRIEDMANN, Ebenda 1910, Bd. 27, S. 119. 1911, Bd. 35, S. 40. — Med. Klinik 1909, Nr. 36 und 37 und 1911, Nr. 28. — T. SASAKI (Labor. E. Friedmann), Ebenda 1910, Bd. 25, S. 272. — H. D. DAKIN (New-York), Journ. of biol. Chem. 1908—1909, Vol. 4—6; 1910, Vol. 8, p. 35; 1911, Vol. 9, p. 123. — O. NEUBAUER mit W. GROSS, H. FISCHER, K. FROMHERZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 67, S. 219, 230; 1911, Bd. 70, S. 326. — **Literatur über den Abbau von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten:** O. PORGES, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 10, S. 1—46. — C. OPPENHEIMER und PINCUSSOHN, Ebenda 1911, Bd. 4 I, S. 699—700, 706—709. — A. GOTTSCHALK, Handb. d. Biochem. 1925, Bd 2, S. 606—614.

fachen Schema der β-Oxydation keine allgemeine Gültigkeit zuerkannt werden darf, daß sich die Oxydation von Fettsäuren und aliphatischen Seitenketten vielmehr in viel komplizierterer Weise vollzieht, die man am Beispiele der Phenylpropionsäure etwa folgendermaßen schematisieren könnte[1]):

Der durch die beiden Pfeilpaare angedeutete Übergang der Phenyloxypropionsäure in Benzoylessigsäure und Zimtsäure ist ganz analog zu dem schon früher erwähnten Gleichgewichte zwischen β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Krotonsäure:

$$\underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3-CH=CH-COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Oxybuttersäure}}{CH_3.CH(OH).CH_2.COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Azetessigsäure.}}{CH_3.CO.CH_2.COOH}$$

Die Leber scheint ein Ferment (»Ketoreduktase«) zu enthalten, das Azetessigsäure in β-Oxybuttersäure überführt[2]).

Der Abbau der Fettsäuren erfolgt, diesem Schema entsprechend, also nicht etwa durch einfache Oxydationsvorgänge; zu diesen letzteren gesellen sich vielmehr Vorgänge der Reduktion und der Wasser- und Kohlensäureabspaltung[3]).

---

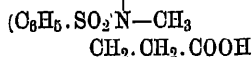
[1]) E. FRIEDMANN, Med. Klin. 1911, Nr. 28. — H. D. DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1911, Vol. 9, p. 123 (vgl. GOTTSCHALK l. c., S. 618).

[2]) E. FRIEDMANN und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, 1913, Bd. 55.

[3]) Nach Versuchen aus dem Laboratorium von K. THOMAS in Leipzig (PETERS und FLASCHENTRÄGER, (Zeitschr. f. physiol. Chemie 1926, Bd. 159) erscheint z. B. die Verbindung

$$\begin{array}{l} CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH \\ \quad | \\ (C_6H_5.SO_2)N-CH_3 \end{array}$$

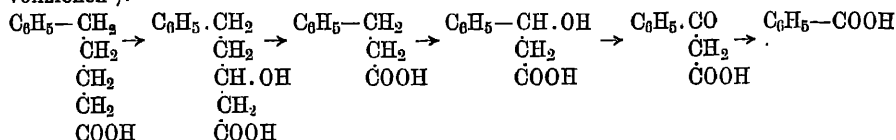
entsprechend dem Schema der β-Oxydation als

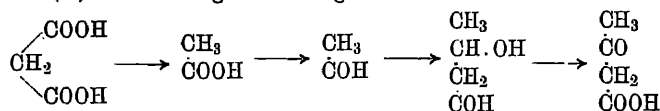
$$\begin{array}{l} CH_2.CH_2.COOH \\ \quad | \\ (C_6H_5.SO_2)N.CH_3 \end{array}$$

im Harne. Analoge Versuche sind mit Derivaten der Heptansäure und Undekansäure ausgeführt worden. — Dort wo der Angriffspunkt für die β-Oxydation verlegt war, wie in den Verbindungen

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.NH.CO.C_6H_5 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

oder

Der Abbau der Phenylvaleriansäure scheint sich nach dem Schema zu vollziehen[1]:

$$\begin{array}{l} C_6H_5-CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} C_6H_5.CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad CH.OH \\ \quad CH_2 \\ \quad COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} C_6H_5-CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} C_6H_5-CH.OH \\ \quad CH_2 \\ \quad COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} C_6H_5.CO \\ \quad CH_2 \\ \quad COOH \end{array} \rightarrow C_6H_5-COOH$$

Was das Verhalten der Malonsäure[2] im Stoffwechsel betrifft, ist aus Leberdurchblutungsversuchen gefolgert worden, daß sie angeblich über Essigsäure, Azetaldehyd, Aldol (??) in Azetessigsäure übergehe:

$$CH_2\begin{array}{l} \diagup COOH \\ \diagdown COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ COH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ CH.OH \\ CH_2 \\ COH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ CO \\ CH_2 \\ COOH \end{array}$$

Tatsächlich ist es aber gänzlich unklar, wie sich die letzten Phasen der Verbrennung einer aliphatischen Kette gestalten und wie speziell die Essigsäure umgeformt wird. Es ist die Meinung geäußert worden, daß zwar ein geringer Teil der Essigsäure und ihrer Derivate über Oxalsäure verbrennt, der größte Teil derselben aber vermutlich überhaupt nicht oxydiert, sondern synthetisch weiter verarbeitet wird. Doch ist darüber durchaus nichts Sicheres bekannt.

Abbau der α-Aminosäuren.

Für den Abbau der physiologisch so hochwichtigen, in α-Stellung amidierten Säuren läßt sich die Regel aufstellen, daß sie über das Stadium einer α-Ketonsäure unter Kohlensäureabspaltung zu der um ein Kohlenstoffatom kürzeren Säure derselben Reihe abgebaut werden, wobei vielleicht der Aldehyd als Zwischenprodukt auftreten kann[3].

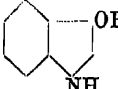
$$\underset{\text{Alanin}}{\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Brenztraubensäure}}{\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Azetaldehyd}}{\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH \end{array}} \longrightarrow \underset{\text{Essigsäure}}{\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COOH \end{array}}$$

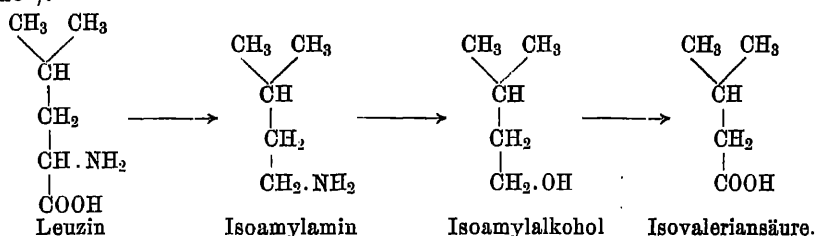
$$\underset{\text{Leuzin}}{\begin{array}{c} CH_3 \;\; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}} \xrightarrow[\text{aminierung}]{\text{oxydative Des-}} \begin{array}{c} CH_3 \;\; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow[\text{abspaltung}]{\text{Kohlensäure}} \underset{\text{Isovaleraldehyd}}{\begin{array}{c} CH_3 \;\; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COH \end{array}} \xrightarrow{\text{Oxydation}} \underset{\text{Isovaleriansäure.}}{\begin{array}{c} CH_3 \;\; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}}$$

$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.NH.CO.C_6H_5 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array}$, hat man dieselben unverändert den Organismus passieren gesehen.

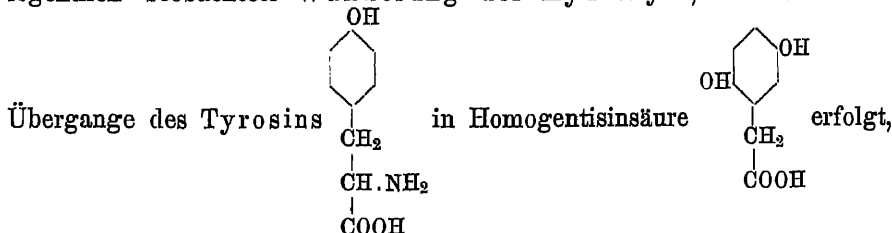
[1] DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1907, Vol. 6, p. 221.

[2] G. MOMOSE (Labor. v. E. Friedmann), Tokyo Journ. of Biochem. 1924, Vol. 4, p. 441. — Die höheren Homologen der Malonsäure, die Adipinsäure C_6, Korksäure C_8 und Sebacinsäure C_{10} werden im Organismus nach PETERS und FLASCHENTRÄGER (l. c.) zu 40—50% abgebaut.

[3] O. NEUBAUER und FROMMHERZ (Klin. Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 70, S. 398.

Es wäre aber auch immerhin denkbar, daß der Weg vom Leuzin zur Isovaleriansäure über das Isoamylamin und den Isoamylalkohol führen würde[1]:

$$\underset{\text{Leuzin}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Isoamylamin}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2} \longrightarrow \underset{\text{Isoamylalkohol}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH} \longrightarrow \underset{\text{Isovaleriansäure.}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot COOH}$$

Vom Abbau des Tyrosins und Phenylalanins war schon bei früherer Gelegenheit ausführlich die Rede[2].

Wir wollen nunmehr an die Frage herangehen, inwieweit eine Oxydation bzw. Sprengung zyklischer Komplexe im Organismus erfolgen kann[3].

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die zyklischen Komplexe ihre Widerstandsfähigkeit vielfach auch den oxydativen Kräften des Organismus gegenüber geltend machen, insoferne sie unter Umständen entweder ganz unverändert ausgeschieden werden, (wie dies z. B. bei der Phthalsäure $C_6H_4\langle{}^{COOH}_{COOH}$ der Fall ist, wenn sie Kaninchen auf parenteralem Wege einverleibt wird[4]) oder einfach eine Hydroxylierung erfahren. So kann, um nur einige Beispiele zu nennen, das Benzol C_6H_6 in Phenol $C_6H_5(OH)$ übergehen, das Anilin $C_6H_5.NH_2$ in Paraamidophenol $C_6H_4\langle{}^{OH}_{NH_2}$, das Phenol $C_6H_5(OH)$ in Hydrochinon $C_6H_4\langle{}^{OH}_{OH}$, das Indol [Strukturformel, NH] in Indoxyl [Strukturformel, OH, NH], das Naphthalin [Strukturformel] in Naphthol usw. Zu welchen Vorstellungen man in bezug auf die bei diesem Oxydationsvorgange gelegentlich beobachtete Wanderung der Hydroxyle, wie sie beim Übergange des Tyrosins [Strukturformel: OH-Benzolring–CH₂–CH.NH₂–COOH] in Homogentisinsäure [Strukturformel: Benzolring mit OH, OH–CH₂–COOH] erfolgt, gelangt ist, habe ich bereits bei früherer Gelegenheit (Bd. II, S. 122) erörtert.

---

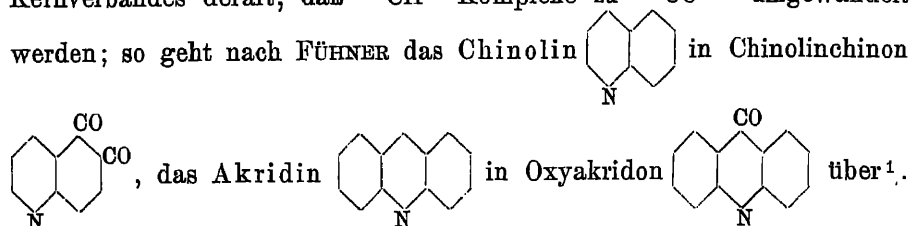
[1] C. Oppenheimer und Pincussohn, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 4. — F. Sachs (Labor. v. Embden), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 27, S. 27.

[2] Bd. II, Vorl, 50, S. 119—125.

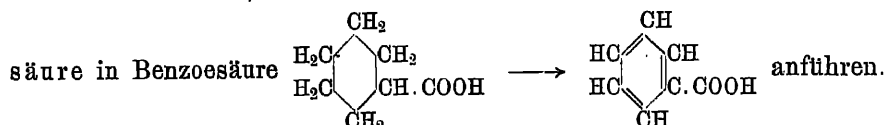
[3] **Literatur über das Verhalten von Benzolderivaten im Organismus:** S. Fränkel, Dynamische Biochemie. Wiesbaden 1911, S. 53—66.

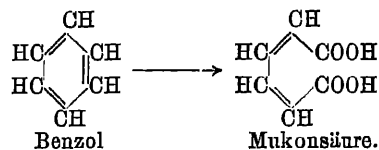
[4] E. Przibram, Arch. f. exper. Pathol. 1904, Bd. 51, S. 372. — J. Pohl, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 16, S. 68.

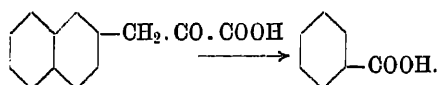
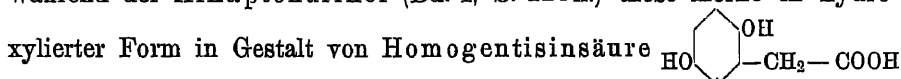
In manchen Fällen wiederum erfolgt die Oxydation innerhalb des Kernverbandes derart, daß — CH — Komplexe zu — CO — umgewandelt werden; so geht nach FÜHNER das Chinolin in Chinolinchinon

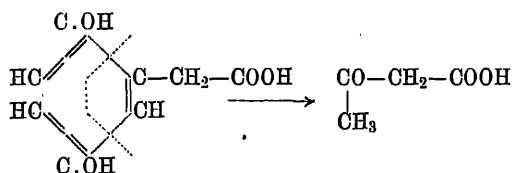
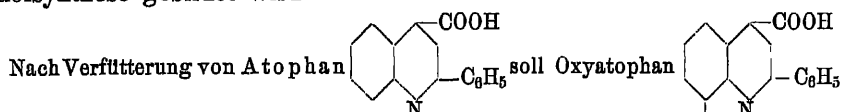
, das Akridin in Oxyakridon über[1].

Als Beispiele einer Dehydrierung hydroaromatischer Verbindungen im Organismus möchte ich den altbekannten Übergang von Chinasäure (Tetraoxyzyklohexankarbonsäure) in Benzoesäure, sowie die von E. FRIEDMANN[2]) beobachtete Umwandlung von Hexahydrobenzoesäure in Benzoesäure

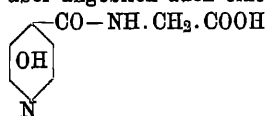
$$CH_2,\ H_2C,\ CH_2,\ H_2C,\ CH.COOH,\ CH_2 \longrightarrow CH,\ HC,\ CH,\ HC,\ C.COOH,\ CH$$

anführen.

Es fehlt jedoch auch nicht an Beispielen für Kernsprengungen im Organismus. Hierher gehört die schöne Beobachtung JAFFES[3]) über das Auftreten von Mukonsäure im Harne nach Benzolfütterung:

$$\underset{\text{Benzol}}{CH,\ HC,\ CH,\ HC,\ CH,\ CH} \longrightarrow \underset{\text{Mukonsäure.}}{CH,\ HC,\ COOH,\ HC,\ COOH,\ CH}$$

Ferner die Beobachtung einer Sprengung des Naphthalinkernes aus E. Friedmanns Laboratorium[4]), insofern Naphtalanin und Naphtyl-Brenztraubensäure in Benzoesäure übergehen können:

$$C_{10}H_7{-}CH_2.CO.COOH \longrightarrow C_6H_5{-}COOH.$$

Wir wissen ferner, daß das Tyrosin und anscheinend das Phenylalanin im normalen Organismus eine tiefgehende Zerstörung erfährt, während der Alkaptonuriker (Bd. I, S. 121 ff.) diese Kerne in hydroxylierter Form in Gestalt von Homogentisinsäure $HO{-}C_6H_3(OH){-}CH_2{-}COOH$ an die Oberfläche des Stoffwechsels bringt. Man hat nun die Tatsache, daß die Homogentisinsäure und ihre Muttersubstanzen im Organismus in Azetessigsäure, bzw. in β-Oxybuttersäure übergehen können[5]), derart deuten wollen, daß die Aufspaltung der Homogentisinsäure im Sinne des Schemas

[1]) H. FÜHNER, Arch. exper. Pathol. 1904, Bd. 51, S. 391; 1906, Bd. 55, S. 27.
[2]) E. FRIEDMANN, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 35, S. 49.
[3]) M. JAFFE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 57.
[4]) F. KIKKOJI (I. med. Klin., Berlin), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 35, S. 57.
[5]) G. EMBDEN, H. SALOMON und F. SCHMIDT (Frankfurt a. M.), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 129. — G. EMBDEN und H. ENGEL (Frankfurt a. M.), Ebenda 1908, Bd. 11. S. 323. — J. BÄR und L. BLUM, Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 56, S. 92.

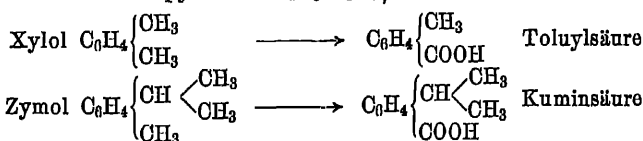
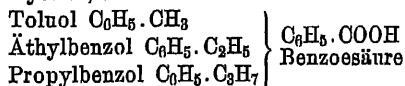
$$\text{C.OH} \quad \text{HC}\!=\!\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH},\ \text{HC}\!=\!\text{CH},\ \text{C.OH} \longrightarrow \begin{matrix}\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}\\ |\\ \text{CH}_3\end{matrix}$$

erfolgt[1]); doch scheint es mir nach dem, was ich Ihnen früher über die Bildung der Azetonkörper mitgeteilt habe, mindestens ebenso plausibel, daß die Homogentisinsäure etwa zu Zweikohlenstoffkomplexen zerfällt und die β-Oxybuttersäure auf dem Wege des Azetaldehyds und der Aldolsynthese gebildet wird.

Nach Verfütterung von Atophan (Chinolinring mit $-COOH$ und $-C_6H_5$) soll Oxyatophan (Chinolinring mit $-COOH$, $-C_6H_5$ und OH) im Harne auftreten, daneben aber angeblich auch eine Oxypyridinursäure[2]).

(Pyridinring mit OH und $-CO-NH.CH_2.COOH$)

Trägt ein Benzolkern eine Seitenkette, so kann dieselbe zum Karboxyl wegoxydiert werden. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird nur eine derselben zum Karboxyl oxydiert, so entsteht aus

Toluol $C_6H_5.CH_3$
Äthylbenzol $C_6H_5.C_2H_5$
Propylbenzol $C_6H_5.C_3H_7$
} $C_6H_5.COOH$ Benzoesäure

Xylol $C_6H_4\begin{cases}CH_3\\CH_3\end{cases} \longrightarrow C_6H_4\begin{cases}CH_3\\COOH\end{cases}$ Toluylsäure

Zymol $C_6H_4\begin{cases}CH<^{CH_3}_{CH_3}\\CH_3\end{cases} \longrightarrow C_6H_4\begin{cases}CH<^{CH_3}_{CH_3}\\COOH\end{cases}$ Kuminsäure

Reduktionsvorgänge im Organismus.

Neben den oxydativen spielen sich zweifellos auch reduktive Vorgänge im Organismus ab; als Beispiele solcher führe ich den Übergang von Chloral $\begin{matrix}CCl_3\\|\\COH\end{matrix}$ in Trichloräthylalkohol $\begin{matrix}CCl_3\\|\\CH_2.(OH)\end{matrix}$, von Nitrobenzol $C_6H_5.NO_2$ in Aminophenol $C_6H_4<^{NH_2}_{OH}$, von Pikrinsäure $C_6H_2(NO_2)_3(OH)$ in Pikraminsäure $C_6H_2(NO_2)_2(NH_2)(OH)$ und von Nitrobenzaldehyd $C_6H_4<^{NO_2}_{COH}$ in Azetylaminobenzoesäure $C_6H_4<^{NH(CO.CH_3)}_{COOH}$ an. (In letzterem Falle geht die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe mit einer Azetylierung dieser letzteren und mit einer Oxydation der Aldehydgruppe zu einem Karboxyl einher)[3]). Von den »reduktiven Fermenten« wird bei späterer Gelegenheit noch die Rede sein.

---

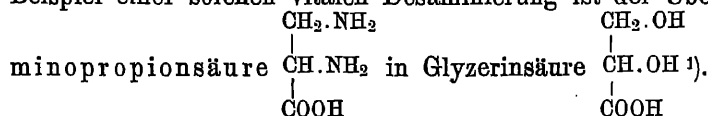
1) T. Kikkoji l. c. S. 63.

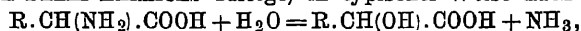
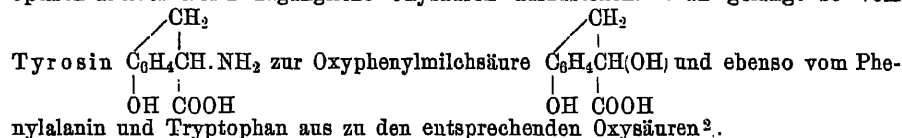
2) W. Skorozewski und J. Sohn, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16. — M. Dohrn, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, S. 240.

3) **Literatur über Reduktionsvorgänge im Organismus:** S. Fränkel, Dynamische Biochemie, Wiesbaden 1911, S 71—75. — E. Meyer (Klinik Fr. v. Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 497.

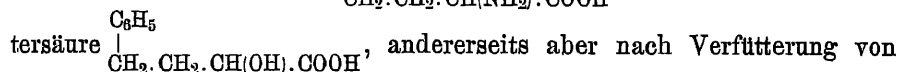
Physiologisch höchst bedeutungsvoll sind jene Reduktionsvorgänge (s. u.), welche nach KNOOP zu einer Umwandlung von Ketosäuren in die zugehörigen Aminosäuren führen (s. Bd. II, S. 50).

Desaminierung.

Eine große Bedeutung kommt den Desaminierungsvorgängen im Organismus zu, insofern solche für die Verarbeitung der das Eiweißmolekül aufbauenden Aminosäuren unentbehrlich sind. Ein hübsches Beispiel einer solchen vitalen Desaminierung ist der Übergang von Diaminopropionsäure $\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ in Glyzerinsäure $\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array}$ [1]).

Sehr lehrreiche Analoga zu den Desaminierungsvorgängen im tierischen Organismus bildet das Studium der Verarbeitung von Aminosäuren durch niedere pflanzliche Organismen. Durch Schimmelpilze werden Aminosäuren (den Untersuchungen FELIX EHRLICHS zufolge) in typischer Weise nach der Gleichung:

$$R.CH(NH_2).COOH + H_2O = R.CH(OH).COOH + NH_3,$$

abgebaut, derart, daß es auf diesem Wege leicht gelingt, manche bisher schwer in optisch-aktiver Form zugängliche Oxysäuren darzustellen. Man gelangt so vom Tyrosin $\begin{array}{l} \quad\ CH_2 \\ C_6H_4CH.NH_2 \\ OH \quad COOH \end{array}$ zur Oxyphenylmilchsäure $\begin{array}{l} \quad\ CH_2 \\ C_6H_4CH(OH) \\ OH \quad COOH \end{array}$ und ebenso vom Phenylalanin und Tryptophan aus zu den entsprechenden Oxysäuren[2]).

Synthetische Bildung von Aminosäuren im Tierkörper.

Unsere Vorstellungen, betreffend die Desaminierungsvorgänge haben nun durch KNOOPS Entdeckung einer synthetischen Bildung von Aminosäuren im Tierkörper eine ganz bedeutende Vertiefung erfahren. (Vgl. Bd. II, S. 50 und 91.)

Es ist nämlich KNOOP[3]) seinerzeit gelungen, nach Verfütterung von Phenyl-α-aminobuttersäure $\begin{array}{l} C_6H_5 \\ | \\ CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH \end{array}$ die Phenyl-α-oxybuttersäure $\begin{array}{l} C_6H_5 \\ | \\ CH_2.CH_2.CH(OH).COOH \end{array}$, andererseits aber nach Verfütterung von Phenyl-α-ketobuttersäure $\begin{array}{l} C_6H_5 \\ | \\ CH_2.CH_2.CO.COOH \end{array}$ die Azetylverbindung der Phenyl-α-aminobuttersäure aus dem Harne zu isolieren. Er hat nun aus diesen Beobachtungen heraus die Vorstellung entwickelt, daß die erste Phase des oxydativen Aminosäureabbaues ein umkehrbarer Prozeß sei:

$$\begin{array}{l} R \\ |\diagup H \\ C{-}NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \underset{-0}{\overset{+0}{\rightleftarrows}} \begin{array}{l} R \\ |\diagup OH \\ C{-}NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \underset{+NH_3}{\overset{-NH_3}{\rightleftarrows}} \begin{array}{l} R \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow{+0} \begin{array}{l} R \\ | \\ COOH \end{array} + CO_2$$

Aminosäure Oxyaminosäure Ketonsäure.

Dieser Vorstellung entsprechend, müßte man die Bildung einer hypothetischen Oxyaminosäure annehmen, welche einerseits durch Eintritt eines Sauerstoffatomes aus der Aminosäure, andererseits aber auch durch Anlagerung eines Moleküles Ammoniak aus der Ketonsäure entstehen kann.

---

1) P. MAYER (Labor. Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 59.

2) F. EHRLICH und K. A. JAKOBSON (Breslau), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1911, Bd. 44, S. 888.

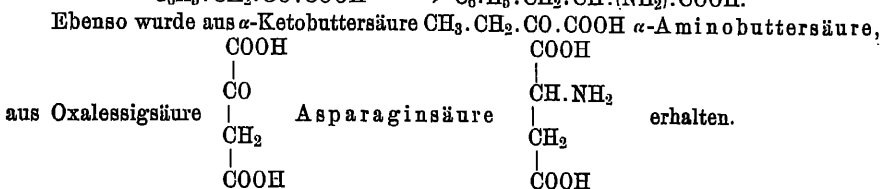
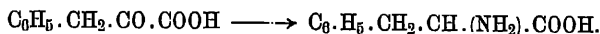
3) F. KNOOP (Freiburg i. B.), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 67, S. 489. — F. KNOOP und E. KERTESS, Ebenda 1911, Bd. 71, S. 251.

Diese Säure würde nun, wenn die Bedingungen für die Oxydation günstig sind, unter Abspaltung von Ammoniak zur Ketonsäure und durch Eintritt eines Sauerstoffatomes zur nächst niederen Säure abgebaut, wenn dagegen die Bedingungen zur Reduktion vorherrschen, zur Aminosäure reduziert werden. Daß aber die Aminosäure durch einen typischen hydrolytischen Desaminierungsvorgang zu einer Oxysäure umgesetzt werden kann, wissen wir bereits.

Es ist später (s. Bd. II, S. 50) KNOOP[1] gelungen, zu zeigen, daß, wenn z. B. *Phenylbrenztraubensäure* mit alkoholischem Ammoniak, Platinschwarz und Wasserstoff geschüttelt wird, sich der Übergang in *Phenylalanin* mit großer Leichtigkeit vollzieht:

$$C_6H_5.CH_2.CO.COOH \longrightarrow C_6.H_5.CH_2.CH.(NH_2).COOH.$$

Ebenso wurde aus α-Ketobuttersäure $CH_3.CH_2.CO.COOH$ α-*Aminobuttersäure*,

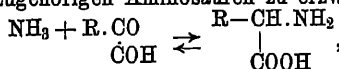
aus Oxalessigsäure $\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ *Asparaginsäure* $\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ erhalten.

In Verfolgung ähnlicher Gedankengänge ist es nun EMBDEN[2] gelungen, bei der *künstlichen Durchströmung der Hundeleber* unter Zusatz der *Ammoniaksalze verschiedener α-Ketonsäuren* die diesen entsprechenden *α-Aminosäuren* zu gewinnen:

$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COO(NH_4) \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_2.C_6H_5 \\ | \\ CO \\ | \\ COO(NH_4) \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ COO(NH_4) \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ COO(NH_4) \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\ \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ COO(NH_4) \end{array}$
Brenztraubensaures Ammon	Phenylbrenztraubensaures Ammon	α-Ketobuttersaures Ammon	α-Keto-n-kapronsaures Ammon	Isopropylbrenztraubensaures Ammon
↓	↓	↓	↓	↓
$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_2.C_6H_5 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$	$\begin{array}{l} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\ \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$
Alanin	Phenylalanin	α-Aminobuttersäure	α-Amino-n-kapronsäure	Leuzin.

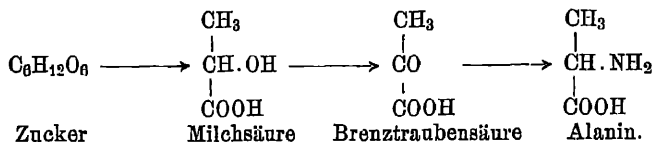
---

[1]) F. KNOOP und H. ÖSTERLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 148, S. 294. — F. KNOOP, Skandin. Arch. 1926.

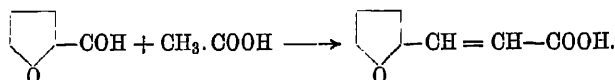
[2]) G. EMBDEN mit E. SCHMITZ und K. KONDO (Frankfurt a. M.), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29, S. 423; 1912, Bd. 38, S. 393. — Die Versuche von DAKIN und DUDLEY (Journ. of biol. Chem. 1914, Vol. 18), bei Durchblutung von Organen einen Übergang von *Glyoxalen* in die zugehörigen Aminosäuren zu erzwingen:

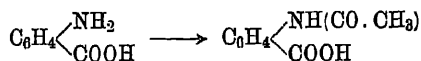
$$NH_3 + \begin{array}{l} R.CO \\ \ \ \ \ COH \end{array} \rightleftarrows \begin{array}{l} R-CH.NH_2 \\ \ \ \ \ | \\ \ \ \ \ COOH \end{array},$$

haben keine eindeutigen Resultate ergeben.

Diese Befunde sind um so bedeutungsvoller, als sie den Weg andeuten, der von den stickstofffreien Produkten des intermediären Stoffwechsels zu den Bausteinen des Eiweißmoleküls hinüberleitet. Man kann sich z. B. sehr wohl vorstellen (s. o. Vorl. 60), daß der Zucker im Organismus zu Milchsäure zerfällt, diese zu Brenztraubensäure oxydiert wird, welche sich sodann mit Ammoniak zu Alanin umsetzt:

$$\underset{\text{Zucker}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow \underset{\text{Milchsäure}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Brenztraubensäure}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Alanin.}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}}$$

Azetylierungsvorgänge im Tierkörper.

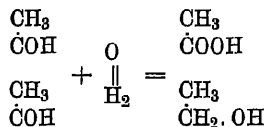
Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß die Vorgänge des Aufbaues und Abbaues der Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel anscheinend ziemlich eng mit Azetylierungsvorgängen verknüpft sind. Einige Beispiele der Anlagerung eines Essigsäurerestes an organische Substanzen im Stoffwechsel sind schon seit längerer Zeit bekannt. So paart sich das Furfurol im Organismus mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure[1]:

$$C_4H_3O{-}COH + CH_3.COOH \longrightarrow C_4H_3O{-}CH = CH{-}COOH.$$

Die Anlagerung des Essigsäurerestes an die Aminobenzoesäure

$$C_6H_4\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown COOH \end{matrix} \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix} \diagup NH(CO.CH_3) \\ \diagdown COOH \end{matrix}$$

habe ich schon erwähnt.

Wird gleichzeitig mit Aminobenzoesäure essigsaures Natron oder Brenztraubensäure oder Azetessigsäure verabreicht, (also eine Substanz, von der man erwarten könnte, daß sie im Stoffwechsel Essigsäure liefert, so scheint die Synthese in erhöhtem Maße vor sich zu gehen[2]).

Im Lebergewebe ist eine »Aldehydmutase« gefunden worden[3], die imstande ist, nach der Cannizaroschen Reaktion aus Azetaldehyd Essigsäure neben Alkohol zu bilden.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}OH \\ \\ CH_3 \\ \dot{C}OH \end{matrix} + \begin{matrix} O \\ \| \\ H_2 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}OOH \\ \\ CH_3 \\ \dot{C}H_2.OH \end{matrix}$$

Nach KNOOP ist die Azetylierungsreaktion im Tierkörper ein umkehrbarer Prozeß. »Wir möchten annehmen«, so sagt er, »daß die Azetylierung dieser (aromatischen) Aminosäuren dadurch bedingt ist, daß sie in der Phase ihrer ersten Dehydrierungsstufe auf Vorstufen der Essigsäure, z. B. Brenztraubensäure, stoßen. Und da sie als körperfremd nicht leicht zu weiteren, dem Tierkörper gewohnten Abbauprodukten aboxydiert werden können, so verharren sie in diesem reaktionsfähigen Stadium länger als ihre physiologischen Homologen und werden so in Reaktionen hineingezogen, denen die schnell weiter zerfallenden natürlichen Aminosäuren entgehen. Das scheint uns die wahrscheinlichste Deutung des Azetylierungsprozesses[4]«.

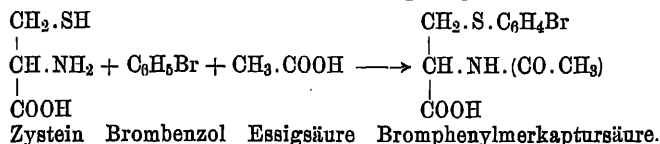
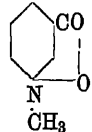
Merkaptursäuren.

Auch hat es sich herausgestellt, daß die (von BAUMANN studierten) Merkaptursäuren, die im Harne mit Jodbenzol oder Brombenzol ge-

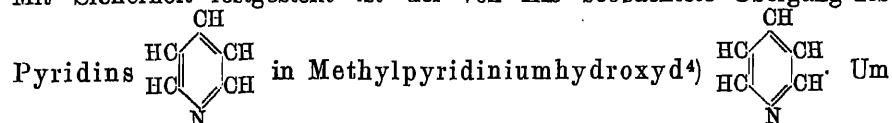
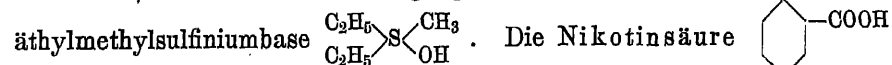
[1] Nach JAFFE und R. COHN.
[2] MARIE HENSEL (Labor. v. Ellinger), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, Bd. 93, S. 401
[3] Nach S. PARNAS.
[4] F. KNOOP und J. G. BLANCO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 146, S. 273.

fütterter Hunde auftreten, der gleichzeitigen Paarung von Zystein mit Halogenbenzol und mit Essigsäure ihren Ursprung verdanken:

$$\begin{array}{l} CH_2.SH \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + C_6H_5Br + CH_3.COOH \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2.S.C_6H_4Br \\ | \\ CH.NH.(CO.CH_3) \\ | \\ COOH \end{array}$$

Zystein Brombenzol Essigsäure Bromphenylmerkaptursäure.

Merkapturie kann als eine Art experimenteller Zystinurie aufgefaßt werden[1]). Bei eiweißfreier Kost bleibt die Merkaptursäurebildung aus, um sofort einzusetzen, wenn eiweißreiche Kost gegeben wird[2]). Basisch ernährte Kaninchen (Grünfutter) scheiden auf Brombenzol keine Merkaptursäure aus (auch nicht, wenn ihnen künstlich Zystin zugeführt wird; sauer gefütterte Kaninchen (Hafer) vollziehen die Synthese glatt[3]).

Alkylierung.

Anschließend sei daran erinnert, (s. o. S. 99 u. 133) daß der Organismus auch über das Vermögen verfügt, eine einfache Alkylierung vorzunehmen. So scheint nach Einführung von seleniger oder telluriger Säure in den Organismus nach F. HOFMEISTER Selen- bzw. Tellurmethyl aufzutreten. Mit Sicherheit festgestellt ist der von HIS beobachtete Übergang des Pyridins (CH, HC, CH, HC, CH, N) in Methylpyridiniumhydroxyd[4]) (CH, HC, CH, HC, CH, N, CH_3 OH). Um einen Methylierungsvorgang handelt es sich offenbar auch bei dem von NEUBERG[5]) beschriebenen Übergange des Äthylsulfids in die Diäthylmethylsulfiniumbase $\begin{array}{c}C_2H_5\\C_2H_5\end{array}\!>S<\!\begin{array}{c}CH_3\\OH\end{array}$. Die Nikotinsäure (Pyridinring mit —COOH, N) wird (nach ACKERMANN)[6]) im Organismus zu Trigonellin (Ring mit CO, O, N, CH_3) umgewandelt.

Es erübrigt nunmehr, eine Reihe von Paarungsvorgängen, zu denen der Organismus befähigt ist, in aller Kürze Revue passieren zu lassen.

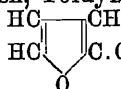
Entgiftung durch Schwefelsäure und schwefelhaltige Reste.

Da wäre zunächst die von BAUMANN entdeckte Paarung der Phenole mit Schwefelsäure, welche sich nach dem Schema

$$C_6H_5.OH + KHSO_4 = SO_4\!<\!\begin{array}{l}K\\C_6H_5\end{array} + H_2O$$

vollzieht und zu der auch Dioxy-, Trioxy-, Halogen-, Nitro-, Aminophenole, Kresole, Thymole, manche substituierte Benzoesäuren u. dgl.

---

1) E. FRIEDMANN (Labor. v. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 486.
2) K. THOMAS, Hamburger Tag. d. d. physiol. Ges. 1920, Ronas Ber. Bd. 2, S. 170.
3) E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER. Pflügers Arch. 1925, Bd. 207 u. Bd. 209.
4) Vgl. E. ABDERHALDEN, C. BRAHM und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59, S. 32.
5) C. NEUBERG und GROSSER, Deutsche Physiol. Ges. 1905, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 316.
6) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 29, S. 17.

befähigt sind. Bei der Paarung der (zweifellos in erster Linie aus oxydiertem Eiweißschwefel stammenden) Schwefelsäure mit Phenolen handelt es sich sicherlich um einen Entgiftungsvorgang. Nachdem MARFORI gefunden hatte, daß intravenös einverleibtes Ammonsulfat eine gewisse Phenolmenge zu entgiften vermag, ergab eine Untersuchung aus F. Hofmeisters Laboratorium[1]), daß die Sulfate in ihrem entgiftenden Vermögen von schwefeligsauren Salzen wesentlich übertroffen werden. Das wirksamste Antidot gegen Phenolvergiftung scheinen jedoch die Salze der Überschwefelsäure[2]) $H_2S_2O_8$ zu sein; Kaninchen, welche eine subkutane Injektion von »Persodin« (einem Gemisch von Natrium- und Ammoniumpersulfat) erhalten hatten, vertrugen weit mehr, als die Maximaldosis Phenol, zuweilen sogar, ohne irgendwelche Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Derartige Synthesen vollziehen sich bei sauer gefütterten Kaninchen leichter, als bei basisch gefütterten[3]).

Ein interessanter Entgiftungsvorgang ist auch die von SIEGMUND LANG in Hofmeisters Laboratorium gefundene Umwandlung der Blausäure und der Nitrile in Rhodanverbindungen ($KCN + S = KCNS$) und die Förderung dieser Synthese durch Zufuhr von Thiosulfaten. Trotz der schnellen Wirkung der Blausäure konnte bei nachträglicher intravenöser Darreichung des Thiosulfates die mehrfache letale Dosis ihrer Wirkung beraubt werden[4]).

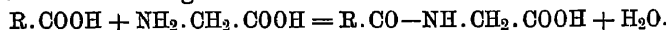
Nach L. LEWIN[5]) gehen die giftigen Kondensationsprodukte des Azetons, das Mesityloxyd und Phoron, im Organismus eine Paarung mit der Sulfhydrylgruppe ein und werden als Thioketone mit dem Harne ausgeschieden.

Paarung mit Glykokoll und Ornithin.

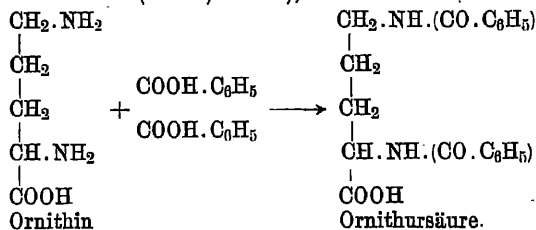
Von der Paarung der Benzoesäure und ihrer Homologen mit Glykokoll soll hier nicht weiter die Rede sein, da die Hippursäure bereits früher abgehandelt worden ist. Bekanntlich geben alle Substanzen, welche im Organismus bis zur Benzoesäure abgebaut werden, zur Synthese der Hippursäure Anlaß. Aber auch viele verwandte Säuren, wie z. B. Oxy-, Nitro-, Halogenbenzoesäuren, Toluylsäure, Phenylessigsäure, ebenso wie auch die Brenzschleimsäure

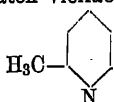
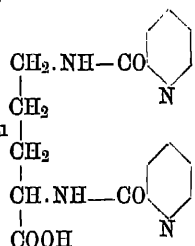
$$\begin{array}{ccc} HC & = & CH \\ HC & & C.COOH \\ & O & \end{array}$$

paaren sich mit Glykokoll nach der Gleichung:

$$R.COOH + NH_2.CH_2.COOH = R.CO{-}NH.CH_2.COOH + H_2O.$$

Im Organismus der Vögel paart sich dagegen die Benzoesäure (nach JAFFES Entdeckung) statt mit dem Glykokoll, mit einem anderen Eiweißderivate, dem Ornithin (Bd. I, S. 20), zu Ornithursäure:

$$\begin{array}{ccc} CH_2.NH_2 & & CH_2.NH.(CO.C_6H_5) \\ | & & | \\ CH_2 & & CH_2 \\ | & COOH.C_6H_5 & | \\ CH_2 + & \longrightarrow & CH_2 \\ | & COOH.C_6H_5 & | \\ CH.NH_2 & & CH.NH.(CO.C_6H_5) \\ | & & | \\ COOH & & COOH \\ \text{Ornithin} & & \text{Ornithursäure.} \end{array}$$

---

1) S. TAUBER (Labor. F. Hofmeister), Arch. f. exper. Pathol. 1895, Bd. 36, S. 196.
2) G. BUFALINI, Arch. ital. de Biol. 1904, Vol. 40, p. 131.
3) PALLADIN und FERDMANN (Charkow), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 182, S. 193.
4) S. LANG, (Labor. F. Hofmeister, Prag), Arch. f. exper. Pathol. 1894, Bd. 36, S. 75.
5) L. LEWIN (Berlin), Ebenda 1907, Bd. 56, S. 346.

Einer analogen Synthese ist im Organismus der Vögel auch die Brenzschleimsäure und die Phenylessigsäure $C_6H_5-CH_2.COOH$ fähig[1]).

Die Phenylessigsäure paart sich im Organismus des Hundes und des Kaninchens mit Glykokoll, im Organismus der Vögel mit Ornithin, in demjenigen des Menschen dagegen interessanterweise mit Glutamin

$$\begin{array}{l} COOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H.NH_2 \\ \dot{C}O.NH_2 \end{array}$$

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure spaltet sich das Paarungsprodukt, das dem angesäuerten Harne mit Essigäther entzogen werden kann, in Phenylessigsäure, Glutaminsäure und Ammoniak. Das Auftreten dieses Stoffwechselproduktes beweist wohl die Beteiligung des Glutamins am Aufbau der Eiweißstoffe. Man hatte dies schon längst vermutet, weil es aufgefallen war, daß ein hoher Gehalt an Glutaminsäure in Eiweißhydrolysaten vielfach mit einem hohen Gehalte an Ammoniak parallel geht[2]).

α-Pikolin $H_3C-C_5H_4N$ (Pyridinring) wird im Organismus des Huhnes zu α-Pikolinsäure oxydiert und mit Ornithin zu

$$\begin{array}{l} CH_2.NH-CO-C_5H_4N \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH-CO-C_5H_4N \\ | \\ COOH \end{array}$$

gekuppelt[3]).

Auf die Glukuronsäurepaarung gehe ich hier nicht ein, da von derselben schon früher die Rede war.

Verhalten stereoisomerer Substanzen im Organismus.

Ich möchte meine Betrachtungen über das Verhalten körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel damit abschließen, daß ich Ihre Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der sterischen Konfiguration für dasselbe hinlenke.

Die Erkenntnis dieser Bedeutung geht auf die klassischen Untersuchungen Pasteurs über die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Traubensäure sowie auf diejenigen Emil Fischers über die Verschiedenheiten des Verhaltens stereoisomerer Methylglykoside gegenüber dem Invertin und Emulsin zurück. Man hat seitdem eine Anzahl anderer verwandter Beobachtungen gesammelt; hierher gehören z. B. Untersuchungen über asymmetrische Spaltung razemischen Mandelsäuremethylesters sowie bromierten Stearinsäureglyzerides durch Lipase[4]). Beobachtungen über das Verhalten stereoisomerer Substanzen im Stoffwechsel sind an Weinsäuren[5]), Arabinosen[6]), Mannosen[7]), Methylglyko-

1) G. Totani, J. Yoshikawa (Kyoto), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 68, S. 75.
2) Thierfelder und Sherwin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1914, Bd. 47, S. 2620.
3) Y. Sendyu, Tokyo Journ. of Biochem. 1927, Vol. 7, p. 273.
4) Dakin, Neuberg und Rosenberg.
5) Brion (Labor. Hofmeister), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 25, S. 282. — Neuberg und Saneyoshi, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 36, S. 32.
6) C. Neuberg und Wohlgemut, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 35, S. 41.
7) C. Neuberg und P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 37, S. 530.

siden[1]) und Monoaminosäuren[2]) ausgeführt worden. Speziell für die letzteren (so für Leuzin, Tyrosin, Asparaginsäure und Glutaminsäure) ergab sich die bedeutsame Tatsache, daß nach Zufuhr solcher razemischer Verbindungen diejenige Komponente, welche im tierischen Eiweiß selbst im natürlichen Zustande vorkommt, leicht verbrannt wurde, während die körperfremde Komponente nahezu vollständig in den Harn des Versuchstieres überging. Auch die beiden stereoisomeren Methylglykoside verhalten sich im Organismus sehr verschieden, ebenso isomere Zuckerarten; (ich erinnere nur daran, um wie viel leichter Glukose als Galaktose assimiliert wird). Dagegen scheint zwischen δ- und λ-Weinsäure kein Unterschied zu bestehen, daher auch Traubensäure in unveränderter, inaktiver Form im Harne ausgeschieden wird. Daß der Organismus auch befähigt ist, sterische Konfigurationsänderungen zu vollziehen, ergibt sich schon aus der Umwandlung von Lävulose in Dextrose beim Diabetiker, sowie aus dem Übergang von Dextrose in Galaktose in der Milchdrüse. Man hat für die hypothetischen Fermente, welche solche Umwandlungen vollziehen, die Bezeichnung »Stereokinasen« vorgeschlagen.

Ich bin am Ende meiner heutigen Auseinandersetzungen angelangt; es ist wohl auch höchste Zeit; denn ich muß fürchten, daß die Anhäufung so vieler Formeln und trockener chemischer Tatsachen auf engem Raume Ihre Geduld auf eine harte Probe gestellt hat. Es ist eben eine spröde und eigenartige Materie, mit der wir uns heute beschäftigt haben, und dennoch wohl geeignet, sich unter den Händen desjenigen, welcher sich ihr mit dem Feuer echten Forschungseifers widmet, zu schönen plastischen Gebilden gestalten zu lassen. Doch bedarf es in dieser Bildhauerwerkstatt geschickter, geübter und fleißiger Hände. Die Schar jener Jünger unserer Wissenschaft, welche zwar biochemisch forschen, aber nicht Chemie lernen wollen, pflegt sich von dieser Arbeitsstätte, durch deren Fenster ein helles Licht in breitem Strome flutet und keine Unklarheit und Verschwommenheit duldet, mit richtigem Gefühle fernzuhalten. Gibt es doch namentlich in den Grenzgebieten der Biochemie noch weite Urwaldstrecken zur Genüge, wo man vor diesem Lichte ausreichend sicher ist, um sich ungestört mit der Herstellung der jeweilig erwünschten Publikationen befassen zu können.

---

[1]) S. Lang, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 55.
[2]) J. Wohlgemut, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, Bd. 38, S. 2064.

LXVIII. Vorlesung.

Nahrungsbedarf und Nährwert.

Kostmaß.

Wir haben nunmehr die Nahrungsströme, welche dem Organismus zufließen, von ihrer Quelle angefangen verfolgt; freilich nicht bis zu ihrer Mündung, wohl aber bis dahin, wo sie im intermediären Stoffwechsel verschwinden; etwa jenen Karstflüssen vergleichbar, deren Lauf plötzlich abgebrochen erscheint, da sie sich in der Tiefe in einem Labyrinth von unterirdischen Höhlen und Gängen verlieren. Es ist nun an der Zeit, daß wir uns nicht nur mit den einzelnen Nährstoffen als solchen, vielmehr gewissermaßen mit ihrer Resultante beschäftigen. So möge denn diese Vorlesung den Problemen des Nahrungsbedarfes, und des Nährwertes gewidmet sein. Wir gelangen damit in jene Regionen, welche den älteren Physiologen gewissermaßen als Stoffwechsellehre *κατ᾽ ἐξοχὴν* gegolten haben.

Für die Berechnung des normalen Nahrungsbedarfes eines Menschen war lange Zeit hindurch das »Voitsche Kostmaß« die Grundlage. Diesem zufolge wurde ein Quantum von 118 g Eiweiß, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrat als normaler Nahrungsbedarf eines gesunden Menschen von etwa 70 Kilo angesehen. Unter Anwendung der Rubnerschen Standardzahlen, denen zufolge 1 g Eiweiß 4,1 Kalorien, 1 g Stärke, Glykogen oder Zucker gleichfalls 4,1 Kalorien, 1 g Fett aber 9,3 Kalorien liefert, berechnet sich daraus ein Gesamtkalorienbedarf von rund 3000 Kalorien[1]). Rubner hat für die verschiedensten Nationen eine Norm von 2500 – 2800 Kalorien mit 80—90 g Eiweiß gefunden. Eine große Reihe von Untersuchungen, an denen insbesondere Rubner, Zuntz, Tigerstedt, Atwater und Benedict, sowie Chittenden hervorragend beteiligt waren[2]), hat nun gezeigt, daß die Aufstellung eines »normalen Kostmaßes« überhaupt insofern eine recht mißliche Sache ist, als das Nahrungsquantum, welches ein Mensch braucht, in erster Linie von der Größe der Muskelarbeit, die er zu leisten hat, abhängt[3]). So hat z. B. Rubner sein menschliches Beobachtungsmaterial nach der Berufsart in vier Kategorien geteilt. Zur ersten Kategorie gehören die Menschen mit sitzender Beschäftigung, (wie z. B. Beamte, Gelehrte, Kaufleute, Schreiber, Textilarbeiter, Arbeiter, welche Maschinen zu beaufsichtigen haben); dieselben brauchen rund 2400 Kalorien. Zur zweiten Kategorie gehören Arbeiter, die entweder stehend arbeiten oder im Sitzen etwas

---

1) Eine große Kalorie (Kal.) ist die Wärmemenge, die nötig ist, um 1 Kilo Wasser bei gewöhnlicher Temperatur um 1° zu erwärmen. Der tausendste Teil davon entspricht einer kleinen Kalorie oder Grammkalorie.

2) **Literatur über die Größe des normalen Nahrungsbedarfes:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 319—330. — O. Cohnheim, Physiologie der Verdauung und Ernährung 1908, S. 400—460.

3) Vgl. auch: A. Slosse und E. Waxweiler, (Inst. Solvay, Brüssel, Travaux de l'Inst. de Sociol.), Beobachtungen über die Ernährung von mehr als 1000 belgischen Arbeitern.

schwerere Arbeit verrichten; diese brauchen etwa 3000 Kalorien. Die dritte Kategorie umfaßt jene Individuen, deren Arbeit größere Körperkraft erfordert, (wie z. B. Maurer, Schmiede, Soldaten bei anstrengenden Marschleistungen), und die dementsprechend einen größeren Nahrungsbedarf von rund 3400 Kalorien aufweisen. Zur vierten Kategorie gehören schließlich Leute, die besonders schwere Arbeit zu leisten haben, (wie Landarbeiter, Lastträger und Leute, die sich großen sportlichen Anstrengungen unterziehen); hier findet sich meist ein Kalorienbedarf von 4000—5500. Doch bedeutet dies noch lange nicht die obere Grenze. Hat doch ATWATER amerikanische Holzarbeiter gesehen, welche ganz gut mit 7000—8000 Kalorien fertig geworden sind; ferner brachte es ein Mann, der 16 Stunden Bizykle fuhr, gar bis auf die imposante Leistung von 9000 Kalorien. Bei dem Sieger eines Dauermarsches von Berlin nach Dresden in 26 Stunden hat CASPARI den ungeheuren Energieaufwand von 13000 Kalorien berechnet.

Das Verpflegsmaß für die Soldaten der alliierten Armeen hat im Jahre 1918 für Engländer etwa 3500, Kanadier 2900, Franzosen 3600, Italiener 2800, Amerikaner 4000—4900 Kalorien betragen (mit einem Eiweißgehalte von 107—147 g)[1].

Der Energiebedarf von verschiedenen Arbeitern ist in Frankreich auf 3400, in Berlin auf 3100, in England auf 2700, in Schweden auf 3300—4500, in Rußland auf 2800—3700, in Dänemark auf 3400 Kalorien geschätzt worden[2].

Setzt man den normalen Energiebedarf eines Mannes = 100 Einheiten (d. i. 3000 Kalorien), so bedarf nach N. ZUNTZ eine Frau nur 80 Einheiten, ein Kind im 1. Lebensjahre nur 20, im 2. Jahre 30, mit 3—4 Jahren 40, 5—9 Jahren 50, 9—15 Jahren 75 Einheiten[3]. Es ist nicht uninteressant, das der Kalorienbedarf eines 12jährigen Knaben größer ist, als zwei Jahre später, auch wenn er inzwischen erheblich an Gewicht zugenommen hat[4].

Wie gewaltig der Stoffwechsel durch Marschleistungen gefördert wird, mag man daraus ersehen, daß nach N. ZUNTZ der Energieverbrauch bei einer einfachen Marschleistung von 6 Kilometern um 280 Kalorien, wenn aber überdies 25 Kilo Gepäck getragen werden, um 380 Kalorien gesteigert wird. Wenn ein Mensch von 70 Kilo eine Steigerung von 500 Metern zu überwinden hat, so braucht er dazu mindestens 240 Kalorien, was einer Verbrennung von 26 Gramm Fett entsprechen würde.

Dagegen bewirkt geistige Arbeit (vgl. Bd. 1, S. 301—302) nach OTTO KESTNER[5] nur eine geringe Steigerung der Kohlensäureabgabe, die vielleicht auf die Produktion einer Säure im Hirne zu beziehen ist, sowie einen vermehrten (titrimetrisch nach Aderlaß nachweisbaren) Phosphorsäuregehalt des Blutes.

Auf der vorjährigen Hygiene-Ausstellung in Wien hat ein gewaltiger Haufe verschiedener Nahrungsmittel das Interesse und die Verwunderung des Publikums im hohem Maße erregt; es war dies die anschauliche Darstellung des Jahresbedarfes eines einzigen Menschen (bei einem täglichen Kalorienverbrauch von etwa 3100 Kalorien). Er umfaßte 18 Kilo Fleisch, 180 Stück Eier, 4½ Kilo Käse, 18 Kilo Fett und Butter, 200 Kilo Getreide, 5½ Kilo Hülsenfrüchte, 135 l Milch, 110 Kilo Kartoffeln 230 Kilo Gemüse, 100 Kilo Obst, 25 Kilo Zucker und 2½ Kilo Salz.

---

[1] ROCKWOOD (Rochester), Military surgeon 1925, Vol. 56, p. 385. — Ronas Ber. Bd. 32, S. 73.

[2] Vgl. die Tabellen bei ABDERHALDEN, Lehrb. d. phys. Chem., 5. Aufl. 1925, S. 584—585; nach ATWATER, GIGON u. a. — HINDHEDE, Malys Jahresber. Bd. 44, S. 464.

[3] Vgl. auch: P. MORITZ, Vereinfachte Handhabung der Kalorienrechnung, I. F. Lehmann, München 1919. — ELTZBACHER, Deutsche Volksernährung, Vieweg 1914.

[4] OLMSTEAD, BARR, DU BOIS (New York), Archives of intern. med. 1918, Vol 21.

[5] O. KESTNER und KNIPPING (Hamburg), Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 1353

Motorische Kalorien.

Nach Arbeiten Rubners und seines Institutes entfallen bei der leichtesten Form physischer Arbeit, nämlich derjenigen eines Bureauarbeiters, der nur 2600 Kalorien täglich verbraucht, 24% davon auf seine motorische Leistung; bei einem Holzfäller jedoch, dessen Arbeit eine physische Höchstleistung bedeutet und der 5600 Kalorien täglich verzehrt, entfallen 60% auf die motorische Leistung. Man kann den Gesamtenergieverbrauch in 3 Faktoren zerlegen: Grundumsatz + spezifisch-dynamische Wirkung + motorische Leistung. Die letztere zerfällt wiederum in einen statischen und in einen dynamischen Anteil. Der statische Anteil wird durch die Körperstellung bei der Arbeit bedingt. Bei unzweckmäßig ausgeführter Arbeit ist der statische Anteil derselben viel zu groß, und es geht infolge der unzweckmäßigen Haltung viel zu viel Energie verloren. Der Bedarf an motorischen Kalorien wird bewertet: 1. bei Schneidern, Lithographen, Hausbesorgeren und in häuslichen Frauenberufen tätigen Individuen unter 1000 Kal.; 2. bei Schreinern, Mechanikern und Lastträgern 1000—2000 Kal.; 3. bei Soldaten im Manöver und Lastträgern, die gleichzeitig bergan steigen müssen, 2000—3000 Kalorien, bei Holzfällern aber über 3000 Kalorien. Ein Bureauarbeiter, dessen Ermüdungserscheinungen keine muskulären sind, bedarf zum Ausgleiche nur der Nachtruhe. Höhere geistige Arbeit darf aber angeblich mit der gewöhnlichen Bureauarbeit nicht auf eine Stufe gestellt werden; es sollen dabei Einflüsse vorliegen, die zu ihrem Ausgleiche eine Steigerung der Nahrungsaufnahme erheischen. Rubner hat als Mittelwert des Verbrauches an motorischen Kalorien einen (für 400—500 Millionen Menschen gültigen) »Weltwert« von 890 Kalorien pro Kopf herausgerechnet[1].

Das Pirquetsche Ernährungssystem.

Das vieldiskutierte Ernährungssystem des Wiener Pädiater Clemens v. Pirquet[2] beruht einerseits auf der Aufstellung eines bequemen Kriteriums für den Nahrungsbedarf eines Individuums, andererseits aber auf dem Ersatz der physikalischen Kalorie durch eine physiologische Nährwerteinheit (Nem). Nach Pirquet ist die Nahrungszufuhr einer ideellen Darmfläche proportional. Diese »Ernährungsfläche« ist aber proportional dem Quadrate der Sitzhöhe (d. i. der Distanz zwischen dem Scheitel und der Sitzfläche eines aufrecht sitzenden Körpers). Zwischen Sitzhöhe und Körpergewicht besteht die Beziehung $(\text{Sitzhöhe in cm})^3 = 10 \times \text{Körpergewicht in Gramm}$[3].

Die Ernährungsfläche (durchschnittliche Darmfläche ohne Zotten im mittleren Füllungszustande) wird berechnet $= (\text{Sitzhöhe})^2 = (10 \times \text{Körpergewicht in Gramm})^{2/3}$.

Als theoretisches Grundmaß des Nahrungswertes dient Frauenmilch[4], von welcher 1 Gramm bei der Verbrennung im menschlichen Körper 667 kleine Kalorien (= 0,667 große Kalorien) liefert, d. i. = 1 Nem.

Das Minimum der Nahrungsaufnahme, welches (bei Erhaltung des Körpergewichtes und vollkommener äußerer Ruhe unabhängig von Alter, Gewicht und Individualität) beobachtet worden ist, beträgt 0,3 Nem auf jeden Quadratzentimeter der aus der Sitzhöhe berechneten Ernährungsfläche.

---

[1] M. Rubner, Vortrag über Arbeitsphysiologie, Wiener Biolog. Ges. 9. Nov. 1925. — Naturwiss. 1927, Bd. 15, S. 203.

[2] C. Frh. v. Pirquet, System d. Ernährung, Berlin, Springer, 1917—1919. — Zahlr. Aufs. in d. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1917—1919. — F. v. Groër (Lemberg), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1921, Abt. IV, Teil 9, S. 51—144.

[3] »Ein Würfel mit der Sitzhöhe als Seitenlänge, also ein Würfel, in dem der Mensch gerade aufrecht sitzen kann, würde, mit Wasser gefüllt, das zehnfache Gewicht des Menschen haben«.

[4] Die Standardmilch entspricht einer Zusammensetzung 1,7% Eiweiß + 3,7% Fett + 6,7% Milchzucker. 1 g menschlicher Milch als = 1 Nem (n). Abgerundet entspricht 1 g Kuhmilch auch 1 n, 1 g Käse 5 n, 1 g Butter 12 n, 1 g mageres Fleisch 5 n, 1 g Mehl 5 n, 1 g Leguminosen 4 n, 1 g Kartoffeln 1¼ n, 1 g Gemüse 0,2—0,5 n.

Stoffwechsel und Eiweißminimum.

Die Nahrungsaufnahme der Säugetiere steht im Verhältnis zu ihrer Darmfläche. Ein Ochse wiegt 3500mal so viel und frißt 260mal soviel wie eine Ratte; doch sollen bei beiden auf den Quadratzentimeter Darmfläche gleiche Nahrungsmengen entfallen.

Wo liegt nun das Stoffwechselminimum des Menschen? Aus Untersuchungen von ZUNTZ und TIGERSTEDT geht hervor, daß das Stoffwechselminimum des erwachsenen Menschen etwa eine Kalorie pro Kilo und Stunde beträgt. Das würde also bei einem Gewichte von 70 Kilo etwa 1700 Kalorien bedeuten. Dieser Betrag deckt sich etwa mit den direkten Ergebnissen von Respirationsversuchen, welche SONDÉN und TIGERSTEDT an tief schlafenden Individuen, sowie ZUNTZ und LEHMANN an Hungerkünstlern ausgeführt haben. Bei bettlägrigen Insassen von Greisenasylen und Irrenhäusern wurde oft ein Kalorienbedarf unter 2000, zuweilen sogar ein solcher von 1400 und darunter beobachtet[1]; wie herzlich wenig dies bedeutet, wird Ihnen vielleicht erst klar werden, wenn ich Ihnen sage, daß dies nach O. COHNHEIMS Berechnung nur 1 l Milch, 8 Stück Zucker und 4 Semmeln pro Tag entspricht. Rekordleistungen liefern japanische Mönche, welche in beschaulicher weltabgeschiedenen Ruhe und ohne körperliche Arbeit zu leisten, mit 1700—1900 Kalorien sehr wohl auskommen. So wird über einen Mann berichtet[2], der nach 20jährigem Aufenthalte im Kloster nur 43 Kilo wog und nur 1700 Kalorien (mit 35 g Roheiweiß s. u.) zu sich nahm. Seine Nahrung hat ausschließlich aus großen Rettichen, Reis, Erbsen, Bohnen und Tee bestanden.

JANSEN[3]) hat bei seinen Versuchen 1600 Kalorien (mit 60 g Eiweiß) noch unzureichend, 2100 Kalorien eben zureichend gefunden.

Eine Frage, welche schon wegen ihrer ökonomisch-hygienischen Bedeutung viel Staub aufgewirbelt hat, ist nun die, mit welchem Eiweißminimum der normale Mensch in Wirklichkeit auszukommen vermag. Insbesondere der hervorragende amerikanische Physiologe CHITTENDEN hat in groß angelegten Experimenten den Beweis zu erbringen versucht, daß das Voitsche Kostmaß mit seinen 118 g Roheiweiß und 3000 Kalorien viel zu hoch gegriffen ist, und daß ein gesunder Mensch mit weit weniger sein Auskommen finden kann. Aus CHITTENDENS Versuchen, welche sich auf Gelehrte, Freiwillige des Militärsanitätsdienstes und auf athletisch trainierte Studenten beziehen, ergibt sich, soweit ich ersehe, ein Verbrauch von 1900—2500 Kalorien mit etwa 0,10—0,12 g Eiweiß-N pro Kilo (i. e. 43—53 g Eiweiß für ein Körpergewicht von 70 Kilo) als ausreichend. CHITTENDEN gelangte zu der Schlußfolgerung, daß man, ohne den Konsum stickstofffreier Nahrung ungebührlich steigern zu müssen, das Stickstoffgleichgewicht mit Eiweißmengen erhalten kann, die volle 50% niedriger sind, als jene Mengen, welche die tägliche Gewohnheit für notwendig erachtet[4]. O. COHNHEIM macht darauf aufmerksam, daß bei vielen stickstofffreien Nahrungsmitteln, insbesondere bei Leguminosen und Brot, die Ausnutzung wesentlich schlechter ist, als bei jenen Nahrungsmitteln, welche bei Stoffwechseluntersuchungen meist Verwendung finden, und daß die 118 g Roheiweiß des Voitschen Kostmaßes tatsächlich nur

[1] Vgl. die lehrreiche Zusammenstellung bei O. COHNHEIM l. c.
[2] S. YUMAKAWA, Arch. f. Verdgskr. 1909, Bd. 15, S. 471.
[3] JANSEN (München), Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 124.
[4] Vgl. L. B. MENDEL, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 499.

etwa 100 g verdauliches Eiweiß bedeuten. Der Unterschied zwischen dem letzteren und den Resultaten CHITTENDENS ist also wohl nicht ganz so groß, als es auf den ersten Blick scheinen mag. Immerhin ist aber der exakte Nachweis, daß man bei ziemlich knapper Nahrungsaufnahme seine körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern vermag, von großem praktischem Werte. »Das Lob der Mäßigkeit«, sagt MAGNUS-LEVY, »erklingt in CHITTENDENS Buch zwar weniger philosophisch und ästhetisch ausgeschmückt, als in den Schriften eines LUDOVICO CORNARO und eines HUFELAND, aber gewiß nicht weniger begeistert und eindrucksvoll . . . Wenn CHITTENDENS Anhänger sich bei der neuen Lebensweise so viel wohler fühlten, als vordem, so kam neben der Eiweißarmut der Nahrung noch manches andere in Betracht: Die große Regelmäßigkeit der Lebensführung, vielleicht die andere Verteilung der Mahlzeiten, die fast völlige Enthaltung von Alkohol, von Gewürzen und anderen Reizmitteln . . . In aller erster Linie ist es die Bekehrung zur Einfachheit oder, wie es sonst vielfach heißt, die Rückkehr zur Natur, die auf CHITTENDEN und einige seiner Jünger fast wie eine Wiedergeburt gewirkt hat. Ihr danken auch der Vegetarismus, das Naturheilverfahren und andere Methoden der unwissenschaftlichen Heilwissenschaft ihre wirklichen und scheinbaren Erfolge.«

Tatsächlich schwankt nach RUBNER der wirkliche, natürliche Proteinbedarf bei allen europäischen Völkern und bei den Japanern nur innerhalb enger Grenzen: 81—90 g Eiweiß.

Bei Versuchen des verdienstvollen dänischen Stoffwechselforschers HINDHEDE vermochten zwei Versuchspersonen bei einer aus Schwarzbrot, Margarin, Stärke, Zwetschken (bzw. Rhabarber oder Erdbeeren) bestehenden Nahrung (mit nur 22—23 g Eiweiß und 3200—3950 Kalorien) monatelang gesund und arbeitsfähig zu bleiben[1]). Freilich hat RUBNER[2]) auf verschiedene Mängel in diesen Berechnungen hingewiesen. Auch hält er es für irrig, daß Broteiweiß dem Kartoffeleiweiß gleichwertig sei. Bei ausreichender Brotfütterung sollen erst 65 g Rohprotein die Möglichkeit gewähren, das Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, beim Kartoffeleiweiß aber schon 33 g Rohprotein. Auch JANSEN[3]) gibt an, daß das Eiweißminimum mit Kartoffelstickstoff (etwa 30 g Eiweiß) am leichtesten erreicht werden könne. Dagegen stimmen die Arbeiten SHERMANS[4]) vielfach mit denjenigen HINDHEDES insofern überein, als diese in einer Nahrung, die größtenteils aus Weizen-, Mais- und Hafergebäck bestand, neben etwas Milch, 33—46 g Eiweiß ausreichend fanden.

Beim Menschen ist das Eiweißminimum bei schlechter Ernährung niedriger als bei optimaler. Eiweißzufuhr bewirkt auch bei stark enteiweißten Menschen niemals einen Ansatz im vollen Umfange: höchstens 60% werden zurückgehalten; der Rest wird ausgeschieden[5]). Die Begriffe »Eiweißminimum« und »minimale Stickstoffausscheidung« decken sich keineswegs vollständig[6]),

---

1) HINDHEDE, Skandin. Arch. 1913, Bd. 30, S. 87; 1914, Bd. 31, S. 259.

2) M. RUBNER, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1918, 1919.

3) W. H. JANSEN, W. BIEHLER und P. LEGÈNE (München), Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 88.

4) SHERMAN und Mitarb., Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 35; 1920, Vol. 41.

5) RUBNER l. c.

6) M. SMITH (Boston, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 15), hat als minimale N-Ausscheidung bei Kohlehydrat- und fettreicher Nahrung 3,3 g N täglich ermittelt, was, auf Eiweiß umgerechnet, etwa 21 g bedeutet. — E. KRAUSS (Heidelberg, Leipzig. D. Arch. f. klin Med. 1926, Bd. 150, S. 13) hat bei normalen Erwachsenen die täglich ausgeschiedene minimale N-Menge pro Quadratmeter Körperoberfläche mit 1,2—1,3 g bewertet, bei sehr reichlicher Kalorienzufuhr sogar nur 0,9 g. Bewertet man die normale Körperoberfläche mit höchstens 2 qm (Tabulae biolog. 1926, Bd. 3, S, 495; 1927, Bd. 4, S. 215), so würde das 2,6 g N und 17 g Eiweiß bedeuten.

Massenexperimente über das Eiweißminimum haben leider in Deutschland und Österreich die Blockadejahre während des Weltkrieges erbracht. Die Berechnung der rationierten Ernährung hat für eine Anzahl deutscher Städte Eiweißmengen von nur 25—50 g mit 1400—1800 Kalorien ergeben[1]) — sicherlich eine furchtbare Statistik!

Im übrigen aber glaube ich in bezug auf die Theorien des Eiweißstoffwechsels, sowie die Fragen des Eiweißminimums und des Eiweißbedarfes nichts Besseres tun zu können, als Sie auf die Monographien W. CASPARIS und E. STILLINGS[2]) und die Schriften des amerikanischen Physiologen LAFAYETTE B. MENDEL[3]) zu verweisen. Sie finden darin ausführlich auseinandergesetzt, wie diese und andere Kenner dieses Gebietes den schwierigen Gegenstand beurteilen. Es sind dies eben Dinge, die sich wirklich gegenwärtig nicht, ohne gegen das Postulat der Objektivität zu sündigen, mit wenigen Worten abtun lassen.

Schädliche Folgen einer allzu eiweißarmen Nahrung.

Darüber, daß eine allzu eiweißarme Ernährung unzweckmäßig, ja auch schädlich sein kann, dürften die Akten aber doch wohl schon geschlossen sein. Der ausgezeichnete amerikanische Stoffwechselphysiologe FRANCIS G. BENEDICT[4]) hat seinerzeit energisch dagegen Einspruch erhoben, daß die erwähnten Resultate CHITTENDENS verallgemeinert würden. Er hat darauf hingewiesen, es sei doch wirklich recht auffällig, daß kein Einziger der jungen Sportsleute, an denen CHITTENDEN seine Resultate gewonnen hatte, sich versucht gefühlt hatte, dauernd bei dieser eiweißarmen Diätform zu bleiben; vielmehr sind doch alle wieder gerne zur gewohnten alten Kostform zurückgekehrt. Schon ältere Beobachter[5]) hatten bei eiweißarm ernährten Hunden schwere Verdauungsstörungen, namentlich Verlust des Fettaufnahmsvermögens, bemerkt. Amerikanischen Schweinezüchtern war es aufgefallen, daß eiweißarm gefütterte Schweine mangelhafte Schlachtresultate zu liefern pflegten, daß insbesondere ihre Eingeweide morsch waren und leichter rissen. Eiweißarm gefütterte Kühe hielten zwei Jahre lang stand; im dritten Jahre aber verfielen sie zusehends. Bei eiweißarm ernährten Menschen ist während der Kriegszeit insbesondere die verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten, das Auftreten von »Kriegsödemen« (s. o. Bd. I, 16. Vorl., S. 201), ferner die »Kriegsamenorrhoe« bei Frauen, der Rückgang sexueller Potenz bei Männern aufgefallen[6]) auch wohl die »Hungerkrankheit«. Diese trat insbesondere bei den ärmsten Teilen der Bevölkerung von Russisch-Polen auf, die sich lange Zeit vorwiegend und äußerst eiweißarm mit Kartoffeln genährt hatte: Es handelte sich um Anämie, hochgradige Ödeme, Ergüsse in Brust und Bauchhöhle ohne Zeichen einer Herzschwäche und um eine hämorrhagische Diathese. Blieben die Leute sich selbst überlassen, so gingen sie in einem Zustande von Apathie zugrunde; bei guter Ernährung erfolgte langsame Genesung[7]). Es ist klar, daß es in derartigen Fällen nicht immer leicht sein wird, zu entscheiden, ob es sich wirklich in erster Linie um Folgen der eiweißarmen Nahrung oder aber um »Avitaminosen« (s. u. Vorl. 70) handle.

---

[1]) A. LOEWY und BRAHM, Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 1919, Bd. 23, S. 169.

[2]) W. CASPARI, Handb. der Biochem. 1925, Bd. 8, S. 636.

[3]) L. B. MENDEL (New-Haven, Conneticut), Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 418 bis 525; vgl. auch: K. THOMAS, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1910, Supplbd. 1911, S. 249. — M. RUBNER, Ebenda 1911, S. 39, 61, 67.

[4]) F. G. BENEDICT, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Vol. 16, p. 409.

[5]) ROSEMHEIM, G. MUNK, ZUNTZ und MAGNUS-LEVY.

[6]) **Literatur:** CASPARI und STILLING l. c. S. 811—818.

[7]) STRAUSS, Med. Klin. 1915, Nr. 31. Vgl. auch unter »Vegetarianismus«, s. u.

Folgen einer allzu eiweißreichen Ernährung.

Wir müssen jetzt auch noch einen Augenblick bei der Frage verweilen, ob eine besonders eiweißreiche[1]) Nahrung schädlich sei. Für Hunde muß dies wohl verneint werden; das weiß man schon, seitdem PFLÜGER seinen berühmten Hund monatelang ausschließlich mit möglichst fettarmen Fleisch gefüttert und sogar Eiweißansatz erzielt hat. Auch weiße Mäuse können mit gekochtem[2]) Fleische mehrere Monate lang ausschließlich ernährt werden[3]). Bei Fütterung weißer Mäuse ausschließlich mit Kasein, Hühnereiweiß, Gelatine oder Edestin setzt aber eine innerhalb weniger Tage tötlich verlaufende Vergiftung ein, welche durch Zugabe von Fetten oder Kohlehydraten abgeschwächt wird[4]). THOMAS B. OSBORNE und LAFAYETTE B. MENDEL und ihre Mitarbeiter haben durch Beobachtung der Aufzuchtkurven junger Ratten festgestellt, daß eine zu 95 % aus Eiweiß bestehende Nahrung[5]) nicht nur vorzüglich vertragen wurde, sondern sogar eine Verdreifachung des Wachstums zur Folge hatte. Sehr auffallend war die außerordentliche Hypertrophie der Nieren bei solchen Tieren, die nicht aus der einfachen Mehrleistung der Niere erklärt werden konnte; (denn es gelang nicht, durch eine an anorganischen Salzen oder Harnstoff reiche Diät eine ähnliche Hypertrophie hervorzurufen[6]). Man kann Kaninchen bei fast rein tierischer Eiweißnahrung monatelang am Leben erhalten; doch kommt es dabei zu Glukosurie und Arteriosklerose[7]).

Nach ARNOLD DURIG[8]) muß, wenn auch Wolgafischer mit 300 g Eiweiß pro Tag fertig werden, doch 130—150 g Eiweiß als obere Grenze des täglich für die menschliche Ernährung zulässigen angesehen werden. Im allgemeinen ist für einen erwachsenen Mann etwa 1 g pro Kilo Körpergewicht notwendig. Bei einem zuviel an Eiweiß kommt es zu Autointoxikationserscheinungen infolge Darmfäulnis, zu gichtischen, rheumatischen und neuralgischen Beschwerden und zu Nierenschädigungen. Auffallend ist die Intoleranz von Basedowikern gegenüber Eiweiß.

Verhältnis des Eiweißbedarfes zum Gesamtbedarf an Energie.

Ein wie großer Bruchteil des Energiebedarfes muß tatsächlich dem Organismus in Form von Eiweiß zugeführt werden? Das hängt durchaus von der Art der Ernährung ab. So fand F. SIEGERT[9]), daß eine recht günstige Ernährung des wachsenden Kindes erzielt werden kann, wenn die Eiweißkalorien mit 9—10 % in der an sich ausreichenden Nahrung vertreten sind. Bei einer im Laboratorium TIGERSTEDTS aus-

---

[1]) Vgl. die **Literatur** bei CASPARI und STILLING l. c., S. 772—774.

[2]) Versuche mit rohem Material können hochgradig irreführend sein. BERCZELLER sah Ratten bei ausschließlicher Ernährung mit rohem Fleisch und rohen Eiern innerhalb einer Woche zugrunde gehen; (Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 129, S. 217). — Ähnliches hat auch MAIGNON (C. R. soc. biol. 1912, Vol. 72, p. 1054) mit Eierklar beobachtet. Ich vermute, daß dabei vielleicht anaphylaktische Erscheinungen (s. o. Bd. 2, Vorl. 44, S. 39) mitspielen könnten.

[3]) Nach CASPARI.

[4]) TCHERKES (Odessa), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 182, S. 35.

[5]) 90 % Casein + 5 % Zein — oder 90 % gekochtes Fleisch + 5 % Gliadin. — Bezüglich der abweichenden Befunde von DRUMMOND, CROWDEN und HILL, Journ. of Phys. 1922, Vol. 56, p. 413 vgl. CASPARI und STILLING (l. c. S. 773).

[6]) OSBORNE und MENDEL mit PARKS und WINTERNITZ.

[7]) Nach STEINBISS (Düsseldorf).

[8]) A. DURIG, Moderne Ernährungsfragen. Vortr. Febr. 1921, Wien. med. Wochenschr. 1921.

[9]) F. SIEGERT (Köln), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedebergfestscht. 1908, S. 489; vgl. die Angaben über energetische Bestimmung des Nahrungsbedarfs beim Säugling von O. und W. HEUBNER, Jahrb. f. Kinderheilk. 1910, Bd. 72, S. 121. A. SCHLOSSMANN und H. MURSCHHAUSER (Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 14.

geführten Untersuchung[1]) ergab es sich, daß von den 4000 Kalorien der Nahrung eines finnländischen Landmannes oder Studenten etwa 15 % in Form von Eiweiß zugeführt werden. RUBNER fand, daß z. B. ein Arzt, dessen Energiebedarf er kontrolliert hatte, 20 % desselben mit Eiweiß zu decken pflegte; bei einem bayerischen Holzarbeiter waren es aber nur 8 bis 9 %. Tatsächlich dürfte die Sache aber so liegen, daß sowohl der Arzt als der Holzarbeiter ungefähr dieselbe tägliche Eiweißmenge von rund 100 g braucht; während aber der Arzt einen Energiebedarf von etwa 2400 Kalorien hat, braucht der Holzarbeiter ungefähr das Doppelte. Menschen, die nur geringe Muskelarbeit leisten, müssen eben die gleiche Eiweißmenge in einem geringeren Nahrungsquantum aufnehmen. Der Eiweißgehalt der menschlichen Nahrung ist, wie O. COHNHEIM[2]) meint, bei allen untersuchten Völkern, bei Deutschen, Skandinaviern, Italienern, Siebenbürgern, Amerikanern, Japanern und Malaien annähernd gleich groß. Unabhängig von Rasse, Klima und Beschäftigung sollen die Zahlen für Roheiweiß überall zwischen 100 und 130 g, die für Reineiweiß zwischen 90 und 120 g liegen. RUBNER rechnet, wie schon erwähnt, etwas niedriger: 80 bis 90 g Eiweiß. Dazu muß ich nun allerdings bemerken, daß OSHIMA[3]) in einem interessanten, aber wenig bekannten Berichte über japanische Diäten zum Resultate gelangt, daß es wahrscheinlich richtig ist, daß die Eiweißmenge »in der Kost der Klassen, welche reichlich von Pflanzenkost leben (und diese bilden den größeren Teil der Bevölkerung) nicht weit von 60 g pro Tag entfernt ist«. Das ist denn doch, auch wenn man das viel geringere Durchschnittsgewicht des Japaners in Rechnung zieht, weniger, als den obigen, für ein Durchschittsgewicht von 70 kg berechneten Standardzahlen entsprechen dürfte. Immerhin glaube ich, daß COHNHEIM sehr recht hat, wenn er betont, daß die italienischen Arbeiter und die chinesischen Kulis sich nicht deshalb in erster Linie von Mais, Reis und Brot nähren, weil sie besonders »bedürfnislos« sind, oder weil ein heißes Klima einen geringeren Nahrungsbedarf mit sich bringt, (— nach HANS ARON[4]) konsumiert ein Durchschnittsmensch im tropischen Klima der Philippinen bei einem Gewichte von 50—55 Kilo 2500—2600 Kalorien, also durchaus nicht weniger, als ein gleich schweres Individuum im gemäßigten Klima —), sondern einfach, weil sie besonders schwere Arbeit zu leisten haben, dementsprechend viel essen, daher auch mit eiweißarmen Nahrungsmitteln auskommen, die sie in solchen Massen verzehren, daß ihnen dieselben die erforderliche Eiweißmenge lieferen. Für schwer arbeitende Landleute ist daher eine vorwiegend vegetarische Lebensweise möglich; für Leute mit vorwiegend sitzender und stehender Lebensweise hält sie COHNHEIM dagegen für falsch; daher auch das Begehren des Industriearbeiters nach reichlichem Fleischgenusse nicht etwa »Genußsucht« ist, als welche manche den herrschenden Klassen angehörende Volksbeglücker dasselbe hinzustellen belieben, sondern eine durchaus berechtigte, physiologisch begründete Forderung, welche den so beklagenswerten Widerstand gegen die Einfuhr billigen, überseeischen Fleisches doppelt verwerflich und glücklicher Weise auch

---

[1]) S. SUNDSTRÖM (Labor. Tigerstedt, Helsingfors), Dissert. Helsingfors 1908. Skandin. Arch. f. Physiol. 1907, Bd. 19, S. 78.

[2]) O. COHNHEIM l. c. S. 452 ff.

[3]) OSHIMA, zit. n. L. B. MENDEL, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S 485.

[4]) H. ARON (Manila), Philippine Journ. Science 1909, Vol. 4, p. 195; zit. nach Biochem. Zentralbl. 1909.

als ganz aussichtslos erscheinen läßt. So wenig mächtige Leute die Physiologen auch sein mögen, eine so gewaltige Gebieterin ist dafür die Physiologie; was die Menschen als zum Leben erforderliche Naturnotwendigkeit empfunden haben, wußten sie sich bisher auch meist zu verschaffen.

So gleichmäßig der Eiweißkonsum der verschiedensten Völker auch sein mag, so groß sind doch die Verschiedenheiten zwischen dem Fleischkonsum[1]). Die diesbezügliche Relation ist seinerzeit in Italien, Frankreich, Deutschland, England wie 1:2:3:3 geschätzt worden[2]). Der Fleischkonsum war in Deutschland im Laufe des verflossenen Jahrhunderts etwa auf das $3^1/_2$fache gestiegen und es soll in der letzten Zeit vor dem Kriege pro Kopf der Bevölkerung zweimal soviel verbraucht worden sein, wie etwa in Italien, Spanien und Rußland. Der Krieg brachte einen jähen Abfall. In Österreich ist (nach DURIG) der Fleischkonsum während der Kriegszeit bis auf $^1/_6$ abgesunken.

In Bulletins, die das United State Departement of Agriculture zur Orientierung der amerikanischen Hausfrauen ausgegeben hat, wird für eine zweckmäßige Ernährung etwa folgende Norm aufgestellt:

20 %	der Kalorien aus	Gemüsen und Früchten
25 „	„ „ „	Fleisch, Eiern und Milch
25 „	„ „ „	Zerealien
10 „	„ „ „	Zucker
20 „	„ „ „	Fett
100 %		

Diese Vorschrift hat HINDHEDES Mißfallen und Widerspruch in hohem Grade erregt[3]). Doch dürfte dies die Menschheit nicht daran hindern, sich auf ähnliche Normen vernunftgemäß einzustellen. »Eine Versuchsperson HINDHEDES«, bemerkt ARNOLD DURIG[4]) sehr treffend, »die jedenfalls in bezug auf die Leistung ihres Eß- und Verdauungsvermögens aufrichtige Bewunderung verdient, aß täglich 2—3 Kilo Kartoffeln und 150—180 g Margarine und verzehrte darin zusammen 3500—4200 Kalorien. HINDHEDE bemerkt, daß auch dazu, um eine gute Ausnützung zu erzielen und mit dieser Kost den Bedarf zu decken, nötig sei, die allerbesten Kartoffeln auszuwählen, sie mit ganz besonderer Sorgfalt zu kochen und dann wieder mit Genuß zu essen und lange zu kauen, wozu seine Versuchsperson täglich etwa zwei Stunden aufgewendet haben dürfte. Wurde eine mindere Sorte von Kartoffeln eingekauft, war die Person nicht eßfreudig, trat sofort negative Stickstoffbilanz ein; und gar als diese an einem Tage eine Angina bekam, verlor der Körper bereits 103 g Eiweiß, was einer Einschmelzung von $^1/_{20}$ des Eiweißbestandes des gesamten Körpers, den wir mit 2100 g (nach RUBNER) ansetzen dürfen, entspricht. Die Versuche HINDHEDES beweisen daher geradezu die Gefährlichkeit niederer Eiweißzufuhr.«

Auch dem Versuche HINDHEDES gegenüber, den Fettgehalt der Nahrung herunterzudrücken, verhält sich DURIG ablehnend: »Der Versuch HINDHEDES, dessen Versuchsperson durch 470 Tage mit Brot, Gerstengrütze, Zucker, Gemüse, Kartoffeln und Magermilch lebte und dabei 5000 Kalorien verzehrte, beweist uns neuerdings, welcher Leistungen ein Mann fähig ist, wenn er willensstark und mit bewunderungswürdiger Verdauung begabt ist . . . Würden wir studieren, wie wir eine Nahrung zusammenstellen sollten, welche bei möglichst nutzlos hoher Kalorienvergeudung dem Menschen Entbehrungen auferlegt, einseitig, unrationell und dazu auch für unsere jetzigen Verhältnisse teuer ist, so würden wir die Hindhedesche Kostform mit ihrer gepriesenen Vereinfachung konstruieren können.«

---

1) Nach OSTERTAG (Handb. der Fleischbeschau, Stuttgart 1899, zit. Abderhalden, Lehrb. 3. Aufl., S. 1397) kamen auf den Kopf der Bevölkerung pro Tag in Australien 306, Vereinigte Staaten 149, Großbritannien 130, Frankreich 92, Belgien und Holland 86, Österr. Ungarn 79, Rußland 59, Spanien 61, Italien 29 g Fleisch.

2) M. RUBNER, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1920, Bd. 17.

3) HINDHEDE, Physiol. Kongr. Stockholm 1926, Skandin. Arch., Vol. 149.

4) A. DURIG, Antrittsvorl. 31. Okt. 1918, Wiener Med. Wochenschr. 1918, Nr. 94

Vegetarianismus

Damit wären wir aber bei der wichtigen Frage des Vegetarianismus angelangt.

Es unterliegt sicherlich keinem Zweifel, daß Menschen auch bei reiner Pflanzenkost auf die Dauer körperlich und geistig leistungsfähig zu bleiben vermögen. Ein japanischer Autor hat durch eine Umfrage bei 200 Personen, die alle das 100. Lebensjahr überschritten hatten, festgestellt, daß etwa ein Drittel derselben von vorwiegend vegetarischer Kost lebte (kaum einmal der Woche Fischnahrung genoß); fast die Hälfte aber waren langjährige Vegetarianer strengster Observanz, welche auch Eier, Milch und tierisches Fett verschmähten. Unter den japanischen Bonzen strengster Sekte scheint es solche zu geben, die mit einer erstaunlich kleinen Nahrungsmenge (bestehend aus Reis, Rettich und verschiedenen Gemüsen) auskommen und die darauf eingestellt sind, Vegetabilien vortrefflich auszunutzen, während ihnen ein plötzlicher Übergang zu animalischer Kost schlecht anschlägt[1]).

Im Ganzen sind aber die Forschungen der letzten Jahre für den Vegetarianismus wenig günstig ausgefallen. So hält CASPARI[2]) auf Grund seiner eingehenden Studien die reine Pflanzenkost angesichts ihrer schlechten Ausnützung, ihrer Reizlosigkeit und ihres großen Volumens für unzweckmäßig und ihre Vorzüge (Mangel an Harnsäurebildnern u. dgl.) für zweifelhaft. Vereinzelte Versuche, den Vegetarianismus energetisch zu begründen, erscheinen verfehlt[3]). ALBERTONI und ROSSI[4]) haben eingehende Stoffwechseluntersuchungen an italienischen Landleuten aus den Abruzzen ausgeführt, welche (bei einem Kostenaufwande von etwa 15 Centimes pro Kopf und Tag) ihr Leben lang vegetarisch sich ernähren und nur 3 bis 4mal im Jahre etwas Schweinefleisch essen. Die italienischen Forscher konnten sich nun davon überzeugen, daß diese Ernährungsweise die Entwicklung ungünstig beeinflußt, und daß Zulage von Fleisch Besserung des Allgemeinbefindens und der Ausnutzung der Nahrung, Erhöhung des Gewichtes und der Körperkraft sowie Vermehrung des Hämoglobins zur Folge hat. Daß nicht auch eine entsprechende Kostaufbesserung rein vegetabilischer Art vielleicht einen ähnlich günstigen Einfluß geübt hätte, konnte dabei freilich keineswegs ausgeschlossen werden. Es hat sich weiterhin herausgestellt, daß der Organismus bei vegetabilischer Maisdiät Phosphor verliert, bei Fleischzugabe aber solchen speichert[5]).

Um so wertvoller scheinen mir Beobachtungen des amerikanischen Physiologen SLONAKER, der junge Ratten vom selben Alter in zwei Gruppen geteilt und unter gleichen Bedingungen aufgezogen hat, nur mit dem Unterschiede, daß die eine Gruppe ausschließlich mit Vegetabilien, die andere aber mit solchen unter Zusatz von Fleischnahrung gefüttert wurde. Es ergab sich nun, daß das Wachstum der Vegetarianer stark verzögert war; sie waren schwächlich und viel apathischer als ihre omnivoren Kollegen, sie alterten viel schneller und ihre mittlere Lebensdauer betrug nur etwa die Hälfte derjenigen der letzteren; sämtliche omnivore Ratten lebten länger, als

---

1) G. YUKAWA (Osaka), Arch. d. Verdauungsk. 1909, Bd. 15, S. 471, 740, vgl. auch: W. G. LITTLE und Ch. E. HARRIS (Liverpool), Biochem. Journ. 1907, Bd. 2, S. 230.

2) W. CASPARI, Pflügers Arch. 1905, Bd. 109, S. 473; vgl. auch die **Literatur** bei STÄHELIN (Basel), Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 199.

3) M. BIRCHER-BENNER, Grundzüge der Ernährungstherapie, III. Aufl. Berlin O. Salle 1909; vgl. d. Referat v. N. ZUNTZ, Biochem. Zentralbl. 1909, Bd. 8, Nr. 2178.

4) P. ALBERTONI und ROSSI (Bologna), Arch. f. exper. Pathol. Schmiedeberg-Festschr. 1908, S. 29 und 1911, Bd. 64, S. 439.

5) ALBERTONI e TULLIO, Arch. di Scienze biol. 1924, Vol. 6, p. 336.

selbst die langlebigsten Individuen der anderen Gruppe. Das sind immerhin Resultate, die zu denken geben, wenn man sich natürlich auch davor hüten wird, die an Ratten gewonnenen Erfahrungen ohne weiteres auf Menschen zu übertragen.

Auch der hervorragende amerikanische Stoffwechselphysiologe MAC COLLUM[1]) ist kein Freund des Vegetarianismus. Er erhielt bei Ratten besonders günstige Wachstumsresultate, wenn er (bei einem Eiweißgehalt der Nahrung von 9%) tierisches mit pflanzlichem Eiweiß kombinierte; z. B. 2/3 Weizen + 1/3 Niereneiweiß; oder 2/3 Roggen + 1/3 Muskeleiweiß.

Dieser Autor weist auch darauf hin, daß bei den Eskimos, die sehr wenig Vegetabilien und meist Fleisch und Fett essen, es weder Beriberi noch Skorbut (s. Vorl. 70) gebe. In Island gab es im Mittelalter, wie die Skelette zeigen, keine Zahnkaries. Erst seitdem, seit Mitte des 19. Jahrhundert, die Vegetabilien einen immer größeren Anteil an der Kost nehmen, nimmt die Zahnkaries anscheinend immer mehr zu.

Daß aber auch eine ungekochte Rohkost (bestehend aus Obst, geschälten Haferkörnern, Milch und Honig mit etwa 2700 Kal. und 55 g Roheiweiß) nicht nur ausreichend war, um für geistige, aber auch für mäßige körperliche Arbeit aufzukommen, ist kürzlich dargetan worden[2]).

Es kommt übrigens sicherlich auch sehr auf die Qualität der Pflanzennahrung an. So wird bekanntlich das Auftreten der Pellagra vielfach mit einer fast ausschließlichen Maisernährung[3]) in Zusammenhang gebracht; es ist nun immerhin beachtenswert, daß das Zein (jener Eiweißkörper, welcher die Hauptmenge der in den Maiskörnern enthaltenen Proteide ausmacht und der durch das Fehlen des Tryptophankomplexes, des Glykokolls und des Lysins unter seinen Kernen ausgezeichnet ist), sich für die dauernde Ernährung von Meerschweinchen und Mäusen als wenig geeignet erwiesen hat (weiteres s. u. Vorl. 70). Zerealieneiweiß ist hochwertig; aber Zerealien, Reis, Leguminosen sind als ausschließliche Ernährung für junge Tiere schon darum unzureichend, weil sie Ergänzungsstoffe (Vitamin A und C) brauchen. Blätter, auch Kohl, sind reich an beiden, Früchte sind gute C-Quellen. Knollen und Wurzeln sind im allgemeinen arm an A-Stoffen und an Salzen. Blätter können auch als ausschließliche Nahrung dienen. Das Bison lebt ausschließlich von Präriegräsern[4]).

Wichtigkeit der Milchnahrung.

Wie ARNOLD DURIG (l. c.) sehr mit Recht hervorgehoben hat, ist freilich die Viehhaltung insoferne vom kalorischen Standpunkte aus unökonomisch, als eine Bodenfläche, die man mit Kartoffeln bebaut, 10 mal mehr Kalorien liefert, als wenn man sie mit Gras bewachsen läßt und Milch daraus gewinnt und 20mal mehr Kalorien, als wenn man Schlachtvieh daraus zieht. Auf der anderen Seite klagen aber amerikanische Physiologen darüber, daß immer mehr Weideland dem Anbau von Getreide und Feldfrüchten geopfert und die Milchbereitung immer mehr eingeschränkt werde. Ein immer größerer Teil der Bevölkerung wandert vom Lande in die Stadt und gerade die Stadt brauche Milch und Milchprodukte. Nur die Milch enthalte genug von den sonst nur schwer zugänglichen mineralischen Stoffen und fettlöslichen Ergänzungsstoffen. Die Kriegszeit habe in erschreckender Weise gezeigt, daß es unmöglich

---

[1]) E. V. MC. COLLUM und Mitarb. (John Hopkins, Baltimore) Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 47.

[2]) ILZHÖFER (München), Arch. f. Hyg. 1925, Bd. 96, S. 102.

[3]) S. BAGLIONI, Rend. Accad. Lincei, Bd. 17 1, S. 609; nach Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 22, S. 782. — V. HENRIQUES (Kopenhagen), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 60, S. 105. — E. ABDERHALDEN und C. FUNK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 60, S. 418.

[4]) B. SJOLLEMA, Ergebnisse und Probleme der modernen Ernährungslehre, Bergmann 1922.

sei, Stadtkinder ohne reichliche Verwendung von Milch und Milchprodukten hochzubringen.

Mechanische Aufschließung pflanzlicher Nahrung.

HANS FRIEDENTHAL hat übrigens die Aufmerksamkeit auf eine neue Seite des Problems der vegetarischen Ernährung gelenkt, die mir das allergrößte Interesse zu verdienen scheint. Im allgemeinen ist der Mensch nur befähigt, die mit Reservestoffen angefüllten Pflanzenteile (wie Früchte, Wurzeln und Knollen) zu verwerten, während gerade die eiweißreichsten Pflanzenteile, namentlich die Blätter, weder im rohen, noch im gekochten Zustande wirklich ausgenützt werden können. Es hat sich nun aber herausgestellt, daß es durch feinstes maschinelles Pulvern möglich ist, getrocknete Grünpflanzen derart zu zerkleinern, daß der allergrößte Teil der Zellwände zerrissen und der Zellinhalt der Wirkung der Verdauungssäfte zugänglich gemacht wird. Man erhält so die Grünpflanzen in Form eines feinen Pulvers, welches nicht, wie es die in der gewöhnlichen Form zugeführten groben Pflanzenteile zu tun pflegen, beim Passieren des Darmes eine vermehrte Peristaltik auslöst und das mit der größten Leichtigkeit verdaut wird. Es ist so gelungen, Säuglinge unter 6 Monaten, denen bisher auf keine Weise Gemüse beigebracht werden konnten, Spinat- oder Karottenpulver mit der Milch aus der Flasche trinken zu lassen, ohne daß irgendwelche Verdauungsstörungen sich bemerkbar gemacht hätten. Es ist sicherlich nicht ohne Wert, daß man imstande ist, mit einem Löffel des Pulvers, das man in der Milch aufschwemmt, dem Säuglinge Eisen, anorganische Salze, Nukleinstoffe und Lipoide zuzuführen. Versuche an Erwachsenen, die an der Abteilung Prof. v. BERGMANNS in Altona ausgeführt worden sind, haben ergeben, daß von Gemüsepulvern viel mehr aufgenommen werden kann, als von frischen Gemüsen, daß die Zellulose etwa dreimal besser ausgenutzt wird, daß sie weder Darmreizung noch Gasentwicklung bewirken und daß sie sich als Kost bei Schonung des Darmes sehr wohl eignen. Vielleicht hat aber die Sache noch eine viel größere Bedeutung, insoferne hier eine Möglichkeit winkt, weite Landstrecken, die bisher nur auf dem Umwege der Viehzucht der Ernährung des Menschen dienstbar werden konnten, in viel direkterer und rationellerer Weise auszunützen[1]). Der Wunsch, Menschen zu Gras- und Blätterfressern zu machen, mag Ihnen vielleicht auf den ersten Blick recht lächerlich erscheinen. Vergessen Sie aber nicht, daß es nicht immer die schlechtesten Errungenschaften des Menschengeschlechtes waren, (— ich erinnere Sie an die Dampfmaschine, das Leuchtgas und die Elektrizität —), welche in ihren ersten Anfängen von der Mehrzahl der Zeitgenossen nur von der humoristischen Seite aufgefaßt worden sind. Vielleicht stehen wir hier vor einer jener Möglichkeiten, das Dasein späterer Generationen leichter zu gestalten, als es den jetzt Lebenden zuteil geworden ist[2]).

Die Hoffnung, Strohmehl für die menschliche Ernährung verwerten zu können, ist allerdings fehlgeschlagen. Wird Stroh mit Natronlauge unter Druck behandelt, so kann das Lignin beseitigt werden und es bleiben nur noch die aus Zellulosen, Pentosanen u. dgl. bestehenden Zellmembranen übrig. Versuche RUBNERS[3]), aufgeschlossenes Strohmehl als Weizenmehlzusatz zur Brotbereitung zu verwenden,

---

[1]) H. FRIEDENTHAL (Nikolassee bei Berlin), Pflügers Arch. 1912, Bd. 144, S. 152, Umschau, 1912, S. 649.

[2]) STRAUCH, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1914, Bd. 14. S. 462.

[3]) M. RUBNER, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1917.

ergaben höchst ungünstige Resultate: Unter Einfluß der Strohernährung kommt es zu einer gesteigerten Gasentwicklung im Darme und zu großen Stickstoffverlusten im Kote und den Verdauungssäften. Der Zusatz bedeutet also nicht nur keinen Gewinn, sondern vielmehr einen Schaden für die menschliche Ernährung. Dagegen scheint mit Natronlauge aufgeschlossenes »Kraftstroh« als Futtermittel recht wohl brauchbar zu sein, auch ähnlich behandeltes Fichten- und Kiefernholzmehl aus Sägewerken, ferner Sulfitzellulose, die in den Zellulosefabriken aus Holz durch Kochen mit SO_2-haltigen Kalziumsulfitlaugen gewonnen wird. Holzarten, die reich an ätherlöslichen Bestandteilen sind, müssen erst vom Harze befreit werden, damit sie nicht gesundheitsschädlich wirken. Auch Tang ist als Pferdefutter empfohlen worden[1].

Stickstoffgleichgewicht.

Wir müssen nunmehr daran gehen, uns einige wichtige, mit dem Eiweißstoffwechsel zusammenhängende Begriffe klar zu machen. — Zunächst den Begriff des Stickstoffgleichgewichtes[2].

Mensch oder Tier befindet sich im Stickstoffgleichgewichte, wenn der im Harne und im Kote ausgeschiedene Stickstoff ungefähr ebensogroß ist, wie jener Stickstoff, der in Gestalt von Eiweiß oder dem Eiweiß nahestehenden Substanzen in der Nahrung enthalten war. Das N-Gleichgewicht wird in hohem Grade vom nervösen Apparate und von hormonalen Wirkungen beeinflußt (man denke nur an den mächtigen Einfluß der Schilddrüse, s. o. I. Bd., Vorl. 37, S. 525—526), und außerdem natürlich von unzähligen Faktoren. So äußert sich z. B. die Wirkung einer überreichlichen Zufuhr isotonischer Flüssigkeitsmengen (subkutan oder per os) in einer Steigerung der Eiweißzersetzung[3]. Wenn die Fehlerquelle des Stickstoffes im Schweiße auch meist bei Stoffwechselversuchen vernachlässigt werden kann, so gilt dies sicherlich in keiner Weise von dem vom Körper gelieferten Anteile des Kotstickstoffes. Kann doch unter Umständen die N-Ausscheidung mit den Verdauungssäften im Kote sogar größer sein, als die gleichzeitige N-Aufnahme in der Nahrung. Nach RUBNER kann bei Obst- und Gemüsekost bis 50% des gesamten Kot-N von den Verdauungssäften herstammen. Auch der Bakteriengehalt des Kotes spielt natürlich beim N-Werte eine große Rolle, insbesondere beim massigen Herbivorenkote. Wird die Eiweißzufuhr abgeändert, so dauert es in der Regel einige Tage, bis sich die Balanzierung der N-Einnahmen und Ausgaben und damit das Stickstoffgleichgewicht einstellt.

Abnutzungsquote.

Ein wichtiger, von RUBNER eingeführter Begriff ist ferner die »Abnutzungsquote[4]«, verursacht durch ein Zugrundegehen von Zellen oder auch Teilen des Zellmateriales, Verlust durch Haare, Epidermis und Epithelien, Schleim und Drüsensäfte, durch Zugrundegehen von Blut usw. Man ermittelt sie aus der Minimal-N-Ausscheidung im Harne bei N-freier Kost. Es ist die Idee geäußert worden[5], daß, wenn man in einem Organe den Extrakt-N (Nicht-Eiweiß-N) bestimmt, die Menge desselben der Menge jeweilig abgebauten Organeiweißes proportional sei. Auffallenderweise erwies sich aber bei hungernden und gefütterten Ratten der Gehalt der Gewebe sowohl an Gesamt-N wie an Extrakt-N auffallend

[1] Zahlreiche Arbeiten von ELLENBERGER und WÄNTIG, FINGERLING, KELLNER, LAPIQUE u. a.

[2] **Literatur über Stickstoffgleichgewicht:** CASPARI und STILLING, l. c., S. 637—650.

[3] E. HEILNER (München), Zeitschr. f. Biol., Bd. 50, S. 476.

[4] **Literatur über die Abnutzungsquote:** CASPARI und STILLING l. c. S. 650—662.

[5] MITCHELL, NEVENS, KENDALL, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 52, p. 417.

konstant: — letzteres vermutlich deswegen, weil wie wir gehört haben, (s. o. Vorl. 44, S. 43ff.) die Resynthese von Aminosäuren zu Eiweiß einerseits, die Elimination von Eiweißschlacken andererseits sich normalerweise mit großer Schnelligkeit vollzieht). Die normale Abnutzungsquote für erwachsene Menschen und große Kinder wird von verschiedenen Autoren[1]) etwa mit 0,03—0,06 g N pro Kilo, für Säuglinge mit 0,07 bewertet. Bei einem Vegetarier, der in schwerem Eiweißhunger sieben Wochen lang von einem Kilo Weintrauben im Tage (!) lebte, stellte sich die Abnutzungsquote auf 0,07 g ein. Rechnet man etwa einen Mittelwert von 0,04 g N pro Kilo für einen Mann von 70 Kilo auf Eiweiß um, so kommt man nur auf 2,8 g N und etwa 18 g Eiweiß täglich (s. o. S. 421, Anmerkung). Es bedeutet dies nur etwa die Hälfte des tatsächlich ermittelten Eiweißminimums (wenn man von HINDHEDES äußerst kleinen Zahlen absieht) mit denen man ein leidliches Stickstoffgleichgewicht herstellen kann. Das heißt also wohl ungefähr soviel, als daß es nicht etwa gelingt, das N-Gleichgewicht herzustellen, wenn man knapp soviel Eiweiß mit der Nahrung zuführt, als durch die Zellabnutzung eben verbraucht wird, sondern daß man sich schon bequemen muß, einen tüchtigen Überschuß zu spendieren.

Organeiweiß und zirkulierendes Eiweiß.

Die Eigentümlichkeit des tierischen Haushaltes, welche bewirkt, daß der Umfang der Eiweißzersetzung in erster Linie von dem Umfange der Eiweißzufuhr bestimmt wird, hat VOIT dazu geführt, zwischen Organeiweiß und zirkulierendem Eiweiß physiologisch zu unterscheiden. Über die Berechtigung dieser Unterscheidung ist dezennienlang gestritten worden; namentlich PFLÜGER hat dieselbe auf das heftigste angegriffen. Ich will Ihnen offen eingestehen, daß ich die Bedeutung dieses Streites nie so recht begriffen habe. Ist es denn wirklich so merkwürdig, daß anatomisch so verschiedene Bestandteile des Organismus, wie Blut- und Gewebseiweißkörper, sich in mancher Hinsicht auch physiologisch verschieden verhalten? Wollen Sie wirklich annehmen, daß alles Eiweiß, welches, wenige Stunden nach einer Mahlzeit, zu einer vermehrten Stickstoffausscheidung Anlaß gibt, vorher »organisiert« worden ist? Auch haben die Forschungen der letzten Jahre klar gezeigt, daß eine Unterscheidung zwischen endogenem und exogenem Gewebsstoffwechsel durchaus berechtigt ist: während die Harnstoffausscheidung in erster Linie von der Eiweißzufuhr abhängig erscheint, sehen wir die Ausscheidung anderer Harnbestandteile, wie der Oxyproteinsäuren und des Urochroms, des Kreatinins und der Harnsäure im wesentlichen durch den Gewebszerfall bestimmt. Mag sein, daß ich auf diesem Gebiete nicht Fachmann genug bin, um für feine Unterscheidungen ausreichendes Verständnis aufzubringen. Aber ich vermag mich des Gefühles nicht zu erwehren, daß in den endlosen Disputationen über diese und manche verwandte Begriffe noch ein Rest mittelalterlicher Scholastik steckt.

Spezifisch-dynamische Wirkung.

Während Zufuhr von Fett und Kohlehydrat mit der Nahrung eine Vermehrung der Körperbestände zur Folge hat, führt eine Vermehrung der Proteinsubstanzen in der Nahrung einfach eine Steigerung des Umsatzes herbei. RUBNERS Anschauungen entsprechend, spaltet sich dabei das Eiweiß in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil. Während dem letzteren, zusammen mit Kohlehydraten und Fetten, die Deckung der energetischen Bedürfnisse des Organismus zufällt, führt die

---

[1]) FOLIN, LANDERGREN, THOMAS, STECK, LAUTER, MARLIN und ROBISON, M. SMITH.

sofortige Verbrennung des stickstoffhaltigen Anteiles, insoweit sie nicht Zwecken der Wärmeregulierung nutzbar gemacht werden kann, zu einem Energieverluste. Eine Vermehrung der Eiweißzufuhr kommt also dem Organismus des Erwachsenen nicht ohne weiteres zugute; abgesehen davon, daß sie die Nieren zu einer vermehrten Arbeitsleistung nötigt, nimmt sie auch die Wärmeregulierungsvorrichtungen des Organismus in erhöhtem Maße in Anspruch. Ich werde später, wenn von der Wärmeproduktion im Organismus die Rede sein wird, auf diese Eigentümlichkeit des Eiweißstoffwechsels, für welche RUBNER die Bezeichnung der »spezifisch-dynamischen Wirkung« eingeführt hat, noch zurückkommen.

Physiologische Wertigkeit verschiedener Eiweißstoffe.

Wir wollen uns nunmehr mit der Frage befassen, ob die verschiedenen Eiweißkörper in Bezug auf ihren Nährwert als physiologisch äquivalent zu betrachten sind. Es ist einleuchtend, daß der Organismus, um die für seine Gewebe charakteristischen Eiweißkörper aufzubauen, dazu die Bausteine, nämlich die Aminosäuren, in jenem Verhältnisse braucht, wie sie in den Geweben eben vorhanden sind. Daß die Zusammensetzung des Körpers von der Beschaffenheit der Nahrung sicherlich innerhalb weiter Grenzen unabhängig ist, haben ABDERHALDEN und SAMUELY[1]) gezeigt: die Serumeiweißkörper enthalten 8—9% Glutaminsäure, während ein pflanzlicher Eiweißkörper, das Gliadin, fast zur Hälfte (— nach T. B. OSBORNE zu 43% —) daraus besteht; es hat sich nun gezeigt, daß die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper des Pferdes durch Gliadinfütterung in keiner Weise verschoben wird.

In bezug auf Ratten liegen nun zahlreiche Untersuchungen von TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL[2]) vor. Es ergab sich, daß weiße Ratten ein sehr geeignetes Material für derartige Untersuchungen bilden. Die normale Lebensdauer derselben beträgt etwa 3 Jahre; Untersuchungen, die sich über Jahresfrist erstrecken, umfassen daher schon einen sehr ansehnlichen Teil ihrer Existenzdauer. Unter günstigen hygienischen Bedingungen und einer sorgfältigen Pflege, wie sie durch die Beihilfe der Carnegie-Institution bei dieser Untersuchung ermöglicht war, gelang es, Ratten während eines großen Teiles ihres Lebens bei künstlicher Kost zu erhalten. Als eine solche erwies sich z. B. ein Gemenge von Milchpulver, Stärke, Speck und Salzen geeignet. Wurde die Milch von Eiweißkörpern befreit und der Rest konzentriert, so erwies sich dieser geeignet, Eiweißnahrung verschiedener Art derart zu ergänzen, daß nunmehr auch bei Fütterung mit isolierten Eiweißkörpern ausgiebiges Wachstum bei jungen Individuen erzielt wurde. Es ergab sich so die Möglichkeit, verschiedene Eiweißkörper miteinander zu vergleichen: Als vollwertig erwies sich das Kasein, Lactalbumin, kristallisierte Eieralbumin, Ovovitellin und Edestin, ferner das Glutelin aus Weizen, sowie das Glyzinin der Sojabohne, das Globulin aus Kürbis- und Baumwollensamen u. dgl. Das Gliadin (aus Weizen), sowie das Hordein (aus Gerste), bei deren Aufbau das Glykokoll und das Lysin in den Hintergrund treten, er-

---

1) ABDERHALDEN und SAMUELY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 193.

2) TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL l. c. und Science, N. S. 1911. Vol. 34, p. 722. Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 473; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 80, S. 307 und sehr zahlreiche weitere Publikationen im Journ. of biol. Chem. 1912—1920. — Zusammengefaßt in: »The Laboratory of Physiological Chemistry. SHEFFIELD Scientific school, Collected papers, New Haven, Connecticut; die Bände 1904—1921. — Vgl. auch die **Literatur** bei CASPARI und STILLING l. c. S. 747—774.

wiesen sich noch als befähigt, den Organismus der Ratten, wenn auch ohne Wachstum, auf seinem Stande zu erhalten; das Zein schließlich, das tryptophan-, lysin- und glykokollfreie Eiweiß der Maiskörner, ebenso wie die Gelatine wurde auch in der letzteren Hinsicht als unzureichend erkannt. Es hat sich immer wieder herausgestellt, daß Eiweißkörper, denen die zyklischen Komplexe des Tyrosins und Tryptophans fehlen, ungeeignet erscheinen, den Anforderungen des Wachstums zu genügen. OSBORNE hat dementsprechend die Hypothese aufgestellt, daß die »Zyklopoiese«, d. h. das Vermögen des Aufbaues gewisser zyklischer Komplexe, eine Eigentümlichkeit der pflanzlichen Zelle ist, daher der tierische Organismus in bezug auf gewisse Typen seiner Nahrung vom Pflanzenleben abhängig sein soll.

OSBORNE und MENDEL haben auch die biologische Wertigkeit der verschiedenen Getreidearten eingehend an Ratten untersucht. Bei hohem Eiweißgehalt der Nahrung ergab sich volles Wachstum für Gerste und Hafer, zunächst auch für Roggen und Weizen; in letzterem Falle aber blieben die Tiere später in der Entwicklung zurück.

Nach Untersuchungen von MAC COLLUM[1]) und seiner Schule, der Ratten mit einer 9% Eiweiß enthaltenden Kost gefüttert und sie in bezug auf Wachstum, Fruchtbarkeit und Lebensdauer verglichen hat, ergab sich ungefähr folgende Reihenfolge für die Wertigkeit der Eiweißarten

Milch, Weizen, Leber, Niere > Muskel, Gerste, Roggen > Mais, Hafer > Bohnen, Erbsen.

Ein Gemisch aus Weizen und Bohnen oder Erbsen schien besser, als die Komponenten.

Die Eiweißarten in den Kartoffeln dürften an sich auch hochwertig sein. Was die Wertigkeit dieses so wichtigen Volksnahrungsmittels herabdrückt, dürfte seine Armut an Kochsalz und Kalk, sowie an fettlöslichen Vitaminen sein.

Der genannte Autor fand auch, daß ein unvollkommener Eiweißkörper wie das Zein nur etwa 80% des im Stoffwechsel abgenutzten körpereigenen Proteins zu ersetzen vermochte, Gelatine gar nur 60%. Ein Wachstum von Ferkeln war mit Zein überhaupt nicht zu erreichen.

H. ARON[2]) hat versucht, die biologische Wertigkeit verschiedener Eiweißsubstanzen (auf Grund der Feststellungen von K. THOMAS und A. DURIG, sowie von BOYD) zahlengemäß zu formulieren: Eiweiß aus Fleisch oder Milch 100, aus Fisch 95, aus Reis 88, aus Kartoffeln 79, aus Spinat 64, aus Bohnen 60, aus Erbsen 56, aus Weizenmehl 40, aus Brot 35, aus Mais 30. Dabei kommt also das Getreideeiweiß sehr schlecht weg. Doch beziehen sich diese Angaben nicht auf das Wachstum, sondern nur auf die Ergänzung der Abnutzungsquote.

OSBORNE und MENDEL[3]) haben sich die Frage vorgelegt, ob sich für die wissenschaftlichen Ernährungsfragen nicht auch die natürlichen Appetitinstinkte als Wegweiser verwerten lassen. L. BERZELLER[4]) hat neben anderen Faktoren auch die freie Nahrungsauswahl, welche Ratten zu treffen pflegen (z. B. zwischen Erbsen, Linsen und Bohnen, oder aber zwischen Gersten-, Roggen- und Weizenmehl) berücksichtigt.

Er betont auch die hohe biologische Wertigkeit der Sojabohne, eines in China und Japan seit Jahrtausenden außerordentlich verbreiteten Nahrungsmittels, das etwa 40% Eiweiß, 20% wasserlösliche Kohlehydrate enthält, reich an lezithinhaltigen Lipoiden und fettlöslichen Vitaminen ist und berufen sein dürfte, in der Zukunft

---

[1]) E. V. MAC COLLUM und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 36; 1921, Vol. 47.

[2]) H. ARON und GRALKA, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 335.

[3]) TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL, Journ. of. biol. Chem. 1918, Vol. 35.

[4]) L. BERZELLER (Wiener physiol. Institut) Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 129.

auch bei der Volksernährung Europas eine Rolle zu spielen. Kostet doch, wie HELENE WASTL kürzlich mitgeteilt hat, 100 g Eiweiß in Form von magerem Rindfleisch in Wien 1,56, in Form von Sojamehl aber nur 0,04 Schillinge. »Es ist daher möglich, auch schon mit geringem Einkommen einen ähnlichen Eiweiß- und Fettkonsum zu sichern, wie er sonst nur einem sehr kleinen Teile der Bevölkerung zugänglich ist. Die Soja ermöglicht dies in Ostasien bereits heute für hunderte Millionen von Menschen«[1]).

Ein Einfluß des Kochens auf den Nährwert von Proteinen konnte bisher nicht sichergestellt werden. Es ist aber nicht ohne Interesse, daß mit rohen Eiern auf die Dauer das Wachstum junger Ratten nicht unterhalten werden kann[2]).

Rubners Beurteilung des Wertes einer Nahrung.

In rastloser Arbeit hat MAX RUBNER[3]) an den Grundsätzen gearbeitet, nach welchen der wirkliche Wert eines Nährstoffes in rationeller Weise beurteilt werden soll[4]). Nicht allein auf den Brennwert kommt es an, sondern auch auf den »Sondernährwert«[5]). (So gedeihen beispielsweise Ratten mit Lebertran und Rüböl besser als mit Palmöl, was wohl mit dem Vitamingehalte zusammenhängen dürfte)[6]). Auch der »Sättigungswert« ist von Bedeutung[7]). Dabei kommt es auf die Magenentleerung an. Fördernd auf dieselbe wirkt (s. o. Bd. II, Vorl. 42, S. 21—23) Wohlgeschmack und Dehnung des Magens, hemmend vor allem Salzsäure und Fett im Dünndarme. In bezug auf den Sättigungswert nimmt das Fleisch eine Ausnahmestellung ein: es macht den Menschen unabhängig von einer häufigen Nahrungsaufnahme. Im übrigen soll sein Eiweiß nicht wertvoller sein, als etwa dasjenige der Kartoffeln und des Brotes. Der Sättigungswert des Brotes ist gering. Fettaufstrich steigert seine Verweildauer im Darme und seine Ausnutzung. Der Röstprozeß vermindert den Sättigungswert, da er die Verdauung beschleunigt.

Verdaulichkeit der Vegetabilien.

Ein weiterer, sehr wesentlicher Gesichtspunkt ist die Verdaulichkeit einer Nahrung. Eine schlecht verdauliche, zellulosereiche Nahrung steigert die Verluste mit den Verdauungssäften. M. RUBNER und THOMAS[8]) haben insbesondere die Verdaulichkeit vegetabilischer Nahrung sehr eingehend untersucht.

Stickstoffsubstanz ist keineswegs gleichbedeutend mit Eiweiß. Gerade in manchen Gemüsen entfällt die Hälfte des N auf Amidsubstanzen. Zellmembranen

---

[1]) Der hervorragende amerikanische Stoffwechselphysiologe GRAHAM LUSK hat sich in einer neueren interessanten Studie (»Food and reconstruction«) mit dem Probleme von Nährwert und Kaufpreis befaßt. Er berechnete den mittleren Kalorienbedarf für eine fünfköpfige Familie mit 11,600 Kalorien täglich (das wäre also 2320 Kalorien pro Kopf). Das kostete Januar 1919 in New York $ 0,46 pro Tag und Kopf. Wenn man die Kosten für Nahrung mit 40% der Gesamtausgaben voranschlagt, so erforderte das ein Budget von über $ 2000 jährlich. 1000 Kalorien kosteten als Fleisch 45 Cents, Eier 63, Milch 24, Käse 23, Brot 7, Zucker 6, Kartoffeln 11 Cents. Der mittlere Preisanstieg der wichtigsten Nahrungsmittel vom Kriegsbeginn bis Ende 1918 betrug in den Vereinigten Staaten 50%, in England 100%, in Deutschland 150%, in Schweden 200%.

[2]) A. SCHEUNERT und ELFRIEDE WAGNER, Deutsche med. Wochenschr. 1927, S. 1258.

[3]) M. RUBNER, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1918.

[4]) **Ausführliches und Literatur über Ausnutzung der Nährstoffe:** L. PINCUSSEN (Berlin), Handb. d. Biochem. 1923, Bd. 5, S. 295—344. — E. HASELHOFF, Methoden zur Bestimmung der Zusammensetzung der Nahrungsmittel, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1921, IV, Teil 9, S. 1—50.

[5]) H. ARON (Breslau), Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92.

[6]) E. ABDERHALDEN, Pflügers Arch. 1919, Bd. 175.

[7]) O. KESTNER, Deutsche med. Wochenschr. 1919.

[8]) Arbeiten von M. RUBNER und K. THOMAS, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1915—1918.

setzen sich aus Zellulose und Pentosanen zusammen; in manchen Gemüsen machten die letzteren bis 12% der Trockensubstanz aus. Geschälte Kartoffeln enthalten 6% Zellmembran, Kohl, Salat, Spinat, Blumenkohl dagegen über 35% der Trockensubstanz. Die Membranen der Gemüse und des Obstes werden weitgehend, bis 90% verdaut, diejenigen der Getreidearten aber nur bis etwa 40%. Die Verdaulichkeit des Brotes nimmt mit dem Kleiegehalt ab. Jedes Gramm Kleie mehr steigert nicht nur die Menge des Unverdauten, sondern zugleich auch die Menge der Verdauungssäfte. Die Kleie solle lieber als Viehfutter dienen. Es sei besser die Nährwerte des Getreides zwischen Mensch und Tier zu teilen; Suum cuique[1])! Die Verdauungssäfte können $1/2$ bis $2/3$ der ganzen Kotmasse ausmachen. Nach Genuß von Fleisch, Milch, Eiern betragen die Verluste nur 3—4% der Nahrungsmasse, bei Gemüsen dagegen oft soviel, daß die Mengen der Säfte diejenigen des Unverdauten übertreffen[2]). Gewisse Gemüse enthalten Stoffe unbekannter Art, welche die Darmsekretion anregen. Nicht die Zellulose bewirkt den Reiz. Diese überreichliche Sekretion der Verdauungssäfte, die mit dem Kote verloren gehen, bedeutet einen erheblichen Kalorienverlust. Bei einer Versuchsperson dagegen, welche $2\frac{1}{2}$ Kilo Kartoffeln verzehrt hatte, die ungemein leicht verdauliche Zellmembranen besitzen, betrug der Eiweißverlust nur 10%, der Kalorienverlust nur 5%.

Artfremdes und arteignes Eiweiß.

Nun ist es eine Frage, die sich Jedem, der über den Eiweißstoffwechsel nachdenkt, aufdrängt, wieso es denn eigentlich kommt, daß jene Eiweißmenge, welche im Körper beim Hungern zerstört wird, nicht ausreicht, um dem Körper bei ihrer Verfütterung im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten. Schon C. VOIT hat gewußt, daß, wenn man ein solches erzielen will, die Zufuhr eines Mehrfachen jenes Stickstoffes in Form von Eiweiß erforderlich ist, der beim protrahierten Hunger im Harne zum Vorscheine kommt. Man hat sich nun gefragt[3]), ob nicht vielleicht die Sache so liegt, daß der Organismus bei Einfuhr artfremden Eiweißes, das die Proteinbausteine in anderen quantitativen Verhältnissen enthält, als dem Eiweiße des Organismus entsprechen, zwischen diesen Komponenten eine Auswahl treffen muß, derart, daß die überschüssigen Aminosäuren ausgeschaltet, andere dagegen konzentriert werden müssen. »Der Vorgang der Überführung des artfremden in arteigenes Eiweiß, wie ihn ABDERHALDEN geschildert hat, könnte demnach die Ursache sein, warum beim bloßen Ersatze des Hungereiweißminimums ein Tier nicht in N-Gleichgewicht gebracht werden kann. Gehen wir in unseren Folgerungen weiter, so müßte es theoretisch doch möglich sein, das N-Gleichgewicht herzustellen, wenn wir diesen Selektionsprozeß bei der Regeneration möglichst einschränken und dem Organismus die Bausteine gerade in derjenigen Konzentration zur Verfügung stellen, wie sie in seinem körpereigenen Eiweiß vorhanden sind, also keine Art von Aminosäuren oder Peptide in zu reichlichem bzw. ungenügendem Maße. Mit anderen Worten müßten wir einem Tiere ein Eiweißgemisch seines eigenen Körpers geben können, d. h. ein Gemisch, in dem die einzelnen Organeiweiße so vertreten sind, wie sie beim Hunger einschmelzen«. Die Versuche wurden nun in der Weise ausgeführt, daß Hunde nach längerem Hunger einerseits mit körperfremden Eiweiß (Gliadin, Kasein, Nutrose), andererseits aber mit einem Brei aus Hundemuskeln, verschiedenen Hundeorganen und Hunde-

1) RUBNER, Neue Freie Presse, 19. April 1925.

2) Der Stickstoffverlust mit den Fäces entsprechend 100 g Nahrungs-N wurde gewertet bei Fleisch, Eiern 2 g N, Milch 6—12 g N, Kartoffeln 15 g N, Schwarzbrot 30—40 g N, Kohlrüben 65 g N, Äpfeln gar 130 g N (zitiert nach HÖBERS Lehrb. der Physiologie).

3) L. MICHAUD (Klinik Lüthje, Frankfurt a. M.), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59, S. 405.

serum gefüttert wurden. Es ergab sich (ebenso wie in ähnlichen Versuchen von HÖSSLIN und LESSER[1]), daß es im allgemeinen nicht möglich ist, ein Tier durch den einfachen Ersatz des Hungerverlustes an Eiweiß im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten, daß aber immerhin geringere Mengen von arteigenem Eiweiß erforderlich sind, um das Gleichgewicht herzustellen, als von körperfremden. In Übereinstimmung damit stehen die Angaben französischer Autoren[2]), denen zufolge der Eiweißbestand von Fröschen durch Fütterung mit Froschfleisch leichter erhalten wird, als mit Säugetierfleisch; Kaulquappen, die mit Frosch- und Kalbsleber gemästet worden waren, sollen in ersterem Falle besser gediehen sein.

Ich gestehe offen, daß ich diesen Resultaten skeptisch gegenüberstehe, schon darum, weil ich mich wirklich nicht entschließen kann, die logische und folgerichtige Übertragung derselben auf die menschliche Ernährung vorzunehmen und gutzuheißen. Ich glaube, Sie werden mir darin von Herzen zustimmen.

Zeitlicher Verlauf des Eiweißabbaues.

Ein anderes vielstudiertes Stoffwechselproblem betrifft die Schnelligkeit des Eiweißabbaues im Stoffwechsel. Eine sehr große Zahl von Untersuchungen[3]) lehrt etwa folgendes: Die Schnelligkeit der Zersetzung verfütterter Proteine hängt von dem Ernährungszustande ab und ist um so größer, je länger eine vorausgegangene Hungerperiode gedauert hat. Die postcoenale Harnstoffausscheidung zeigt bei normalen Menschen ein Maximum, das in die vierte bis fünfte Stunde fällt; wird die stickstoffhaltige Nahrung dagegen in Form von weit abgebautem Eiweiß verfüttert, so tritt das Maximum der Harnstoffausscheidung schon früher (im Laufe der ersten Stunden) ein. Die Ausscheidung des Stickstoffes und des Schwefels verläuft oft, aber nicht immer, parallel; in manchen Fällen scheint der Schwefelanteil der erste Angriffsort für die Spaltung des Eiweißmoleküls zu sein und die Ausscheidung des Schwefels als Sulfat schneller, als die Harnstoffbildung, vor sich zu gehen[4]). Die Ausfuhr des Ammoniaks erfolgt mit großer Schnelligkeit und erreicht zuweilen vor dem Stickstoff und Schwefel ihr Maximum[5]). Erfolgt die Eiweißspaltung (wie beim Phloridzindiabetes) unter Zuckerbildung, so wird der Traubenzucker vor dem Stickstoff ausgeschieden[6]). Auch durch die Lungen wird (nach FRANK und TROMMSDORF) der aus dem Eiweiß stammende Kohlenstoff schneller eliminiert, als durch die Nieren. Wichtig ist die Feststellung, daß die Ausscheidung des Kreatinins, der Harnsäure und der Oxyproteinsäuren durch Eiweißfütterung nicht wesentlich beeinflußt wird.

Sehr interessant ist schließlich ERNST HEILNERS Beobachtung, derzufolge subkutan eingeführter Harnstoff eine steigernde Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel ausübt, insoferne dieselbe erraten läßt, daß der Harn-

---

[1]) H. v. HÖSSLIN und LESSER (Halle und Mannheim), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 73, S. 345; vgl. auch: F. FRANK und A. SCHITTENHELM, ebenda 1910, Bd. 70, S. 99; 1911, Bd. 73, S. 157.

[2]) H. BUSQUET, Journ. de Physiol. 1900, Vol. 11, p. 399; G. BILLARD (Clermont-Ferrand), C. R. Soc. de Biol. 1910, Vol. 68, p. 1103.

[3]) C. VOIT, C. LUDWIG, PANUM, FALCK, FEDER, SONDÉN und TIGERSTEDT, LANDERGREN, REILLY, NOLAN und LUSK, SHERMAN und HAWK, SLOSSE, FRANK und TROMMSDORFF, VOGT, FALTA, GIGON und PARI, MARRIOTT und WOLF, CAMERER, ASHER und HAAS, LEVENE, STAUBER, WOLF und ÖSTERBERG u. a.; vgl. die Literatur: R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 392—412. — A. STAUBER (Labor. E. Freund, Wien), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 187. — C. G. L. WOLF (Cornell Univ. New-York), Ebenda 1912, Bd. 40, S. 194; 1912, Bd. 41, S. 111.

[4]) Vgl. J. HÄMÄLÄINEN und W. HELME (Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. 1907, Bd. 19, S. 182.

[5]) C. G. L. WOLFF, l. c.

[6]) Nach LUSK und Mitarbeitern.

stoff selbst als ein Faktor bei jenem Mechanismus beteiligt sein könnte, welcher den Ablauf des Eiweißzerfalls im Organismus reguliert[1]).

Saure und basische Ernährung.

RÖSE und RAGNAR BERG[2]) haben darauf hingewiesen, daß es kein absolutes Eiweißminimum gibt, dieses vielmehr je nach dem Säurebasengehalt der Nahrung wechselt. Günstig sei eine basenreiche Nahrung (z. B. vorwiegend Kartoffeln); dabei genüge eine tägliche Einnahme von etwa 33 g Rohprotein. Sei dagegen (z. B. durch ausschließliche Broternährung) der Organismus übersäuert, so brauche man mehr als das dreifache an Eiweiß, um das N-Gleichgewicht herzustellen. Während bei basenreicher Ernährung mehr als 90% des Stickstoffes in Form von Harnstoff erscheinen, tritt nach längerer säurereicher Ernährung angeblich nur mehr 50% des Stickstoffes als Harnstoff auf, unter pathologischer Vermehrung des Kreatins und des Restammoniaks (vgl. Vorl. 46, S. 77 u. 79)[3]). — ABDERHALDEN und WERTHEIMER haben gezeigt, daß Kaninchen bei saurer Nahrung (Hafer) auf Insulin weit schwächer reagieren als basisch ernährte Tiere (Grünfutter); Adrenalin verhält sich umgekehrt. Auch haben wir schon früher gehört, daß basisch ernährte Kaninchen auf Brombenzolzufuhr keine Merkaptursäuren ausscheiden (s. o. Vorl. 67)[4]). — Als typisch sauere Nahrungsmittel müssen Fleisch, Eier, Reis, Hafer und Brot gelten, als basenbildende Nahrungselemente dagegen Milch, Gemüse und Kartoffeln. Werden z. B. beim Menschen nach vorwiegender Ernährung mit Kartoffeln dieselben durch Reis ersetzt, so bemerkt man alsbald eine Erhöhung der titrierbaren Harnazidität und eine bis 50%ige Ammoniakvermehrung[5]). Es scheint allerdings, daß auch ein erheblicher Säureüberschuß in der Nahrung von Tieren ohne Schaden, vertragen werden kann. Für die Fortpflanzung scheint er aber doch nicht gleichgültig zu sein. So brachte ein unter Schwefelsäurezusatz gefüttertes Mutterschwein zwar acht scheinbar normale Ferkel zur Welt, von denen aber sieben innerhalb einer Woche zugrunde gegangen sind[6]).

Den positiven Befunden RAGNAR BERGS und seiner Mitarbeiter stehen zahlreiche, mit nicht minderer Sorgfalt erhobene Befunde anderer Forscher gegenüber, die zweifelhaft oder ganz negativ ausgefallen sind[7]). Ich möchte also die Bedeutung des Säurebasenfaktors, ohne ihn zu leugnen, keineswegs überschätzen. Offenbar wird er von anderen bedeutsameren Faktoren vielfach überdeckt. Bei Untersuchungen

---

[1]) E. HEILNER (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52, S. 216.

[2]) C. RÖSE und RAGNAR BERG (Weißer Hirsch, Dresden), Münch. med. Wochenschr. 1918, Bd. 65.

[3]) Bezüglich des Begriffes der Aschenalkalinät von Lebensmitteln und des Verfahrens zu ihrer Ermittlung: vgl. B. PFYL (Reichsges. Amt Berlin), Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- und Genußmittel 1912, Bd. 43, S. 313. — Ronas Ber. Bd. 15, S. 15. Sie wird ermittelt aus: 1 dem Überschuß der Kationen über die Anionen (berechnet auf Grund der Analyse. 2. der titrimetrischen Methylorangealkalinät. 3. den Gesamtphosphaten der Asche.

[4]) E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER, Pflügers Arch. Bd. 205—209. — E. ABDERHALDEN, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 176.

[5]) SHERMAN and GETLER, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11.

[6]) Versuche von MAC COLLUM einerseits, LAMB und EVVARD anderseits. — Vgl. SJOLEMMA, Probl. d. Ernährungslehre 1922.

[7]) GIVENS and L. B. MENDEL, Journ. of biol. Chem. 1917, Vol. 37, p. 421. — W. H. JANSEN, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 88, S. 221. — G. FUHGE, Arch. f. Kinderheilk. 1919, Bd. 67, S. 291. — LAMB and EVVARD, Journ. of biol. Chem. 1919, Vol. 37, p. 329. — BAUMGARDT, Arch. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 69, S. 209. — STROHL and SATO, Journ. of biol. Chem. 1923/24, Vol. 58, p. 257. — GEIL, Arch. f. exper. Path. 1924, Bd. 102, S. 10.

an jungen, wachsenden Hunden gleichen Wurfes, ergab eine Untersuchung meines Laboratoriums[1]) beim Überwiegen saurer Salze in der Nahrung eine bedeutendere Gewichtszunahme (vermutlich infolge stärkerer Wasserretention). Die Stickstoffausscheidung war bei basischer Ernährung niedriger, als bei saurer (bei gleichem Nahrungs N). Bei basischer Ernährung wies der Harn verhältnismäßig mehr Harnstoff und weniger Ammoniak auf als bei saurer. —

Nach den Untersuchungen YANDELL HENDERSONS[2]) ist auch der Übertritt von Alkali in die Gewebe einer jener Faktoren, welche das Säurebasengleichgewicht des Blutes regulieren und dieses wird, außer von der Nierentätigkeit, auch von der Respiration und von der Zuckerverbrennung wesentlich beeinflußt.

Einfluß des Klimas auf den Stoffwechsel.

Der Einfluß des Klimas auf den Stoffwechsel ist vielfach untersucht worden[3]). Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Wind, Lichtstrahlung, elektrisches Potential der Luft spielen dabei sicherlich eine Rolle. FRANZ MÜLLER und BERLINER haben bei Arbeiterkindern schon beim Übergange aus der Großstadt in eine nahe Walderholungsstätte einen 10%igen Anstieg des Umsatzes und auffallende Gewichtszunahmen bemerkt. Auch dem Seeklima scheint die Tendenz zu vermehrtem Ansatz von Körpersubstanz eigentümlich zu sein. Das Polarklima kann gleichfalls den Stoffwechsel anregen und den Ansatz fördern, wobei in der Nahrung kalorienreiches Fett neben Eiweiß bevorzugt wird. Das Tropenklima führt nach kurzdauerndem Anstiege bei Europäern meist ein Absinken des Grundumsatzes herbei, während sich bei Eingeborenen diesbezüglich meist die in Europa gewohnten Werte ergeben. Längerer Tropenaufenthalt hat bekanntlich auf Europäer meist keine sonderlich günstige Wirkung. Insbesondere der Mangel des Wechsels der Jahreszeiten, sowie des Temperaturwechsels zwischen Tag und Nacht scheint das Nervensystem nicht günstig zu beeinflussen. Bei Kindern will man beobachtet haben, daß sie sich etwa bis zum 10. Lebensjahre gut entwickeln, aber nachher in bezug auf Lernfähigkeit, Gedächtnis und Willensstärke oft zu wünschen übrig lassen. In einem »künstlichem Tropenklima« gehaltene junge weiße Mäuse zeigten verlangsamtes Wachstum und verstärkte Pigmentbildung[4]).

Die Eigentümlichkeiten des Höhenklimas sollen später (Vorl. 74) erörtert werden.

Vergleichend-Physiologisches.

Zum Schlusse noch wenige Worte über eine Wissenschaft der Zukunft: Eine vergleichende Physiologie des Energiewechsels[5]). OTTO KESTNER und RAHEL PLAUT haben sich der Mühe unterzogen, das bereits vorliegende umfangreiche Material, das sich meist auf Studien über Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe beschränkt, zu sichten. Daß für jede Tierart ganz spezifische Faktoren eigentümlich sind, ist selbstverständlich. Daneben macht sich die Temperatur des äußeren Mediums, die Oberflächenentwicklung, die Belichtung, Muskelaktivität, Nahrungsaufnahme und der Sauerstoffpartiärdruck und vieles andere geltend. Hier kann der Aufstieg vom einfachen Messen und Beobachten zum Erkennen höherer Gesetzmäßigkeiten naturgemäß nur schrittweise erfolgen.

---

1) J. BORAK, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 480.

2) YANDELL HENDERSON, Physiol. Reviews 1925, Vol. 5, p. 133.

3) **Literatur über Stoffwechsel und Klima:** FRANZ MÜLLER und W. BIEHLER (Berlin), Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 7, S. 38—63.

4) Beobachtungen von EYKMANN, ALMEIDA, CASPARI-SCHILLING, KNIPPING, BALFOUR, LUNDSTRÖM u. a.

5) **Literatur über vergleichende Physiologie des Energiewechsels:** O. v. FÜRTH, Vgl. Chem. Physiologie, Jena 1903, S. 121—139. — OTTO KESTNER und RAHEL PLAUT, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1924, 2. Bd., 2. Hälfte, S. 900—1112.

LXIX. Vorlesung.

Stoffwechsel im Hunger und bei chronischer Unterernährung — Parenterale Ernährung — Mangel an anorganischen Nährstoffen — Einseitige Ernährung und unvollständige Proteine.

Hungerstoffwechsel.

Wir können nunmehr daran gehen, uns klarzumachen, wie weit unsere Kenntnisse des Hungerstoffwechsels gediehen sind[1]. Ich will es denn versuchen, das, was mir am interessantesten scheint, aus dem ungeheueren, diesen Gegenstand betreffenden Literaturwuste herauszusuchen. Daß meine Auseinandersetzungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, habe ich schon so oft gesagt, daß es eigentlich überflüssig ist, es noch einmal zu sagen.

Wie lange kann Hunger und Durst ertragen werden?

Wie lange kann der absolute Hungerzustand ertragen werden? Der Hungerkünstler Succi hat 30 Tage lang, der amerikanische Arzt Dr. Tanner 40 Tage, Merlatti in Paris gar 50 Tage lang gehungert, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß der letztere Wasser getrunken hat und daß Succi zur Linderung der Magenschmerzen größere Opiummengen zu sich nahm. »Die längste beglaubigte Hungerzeit (beim Menschen)«, schreibt E. GRAFE)[2], »ist die des Bürgermeisters von Cork, der nach 75tägigem freiwilligem Fasten 1920 im Gefängnisse gestorben ist. Es scheint, daß nur einmal, am 71. Tage, eine zwangsweise Ernährung stattgefunden hat.« Ausgewachsene Hunde können bei absoluter Karenz sicherlich bis zu 60 Tagen am Leben erhalten werden. Auf eine vereinzelte Beobachtung KUMAGAWAS, der sein Versuchstier erst am 98. Hungertage verenden sah, nachdem dessen Gewicht von 17 auf 6 Kilo abgesunken war, möchte ich kein übergroßes Gewicht legen, da Versuchsfehler, wie etwa eine gelegentliche heimliche Fütterung durch eine mitleidige Hand, in praxi kaum mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden können. Amerikanische Autoren wissen sogar von einem Hunde zu berichten, der 117 Hungertage und eine Gewichtsabnahme von 63% überstanden hat[3].

---

[1] **Ältere Literatur betreffend den Hungerstoffwechsel:** S. WEBER, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I, S. 701—746. — R. TIGERSTEDT. Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 375—391. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 310—315. — C. v. NOORDEN, Ebenda 1906, Bd. 1. S. 480—547. — BENEDICT, Metabolism in Inanition; Carnegie Inst., Washington 1907. — TH. BRUGSCH, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 284—306. — R. TIGERSTEDT, Ebenda 1910, Bd. 4 II, S. 55—66. — GRAHAM LUSK, Ernährung u. Stoffw. 1910, S. 38—70.

[2] E. GRAFE, Pathol. Physiol. 1923, S. 107.

[3] P. E. HOWE, H. A. MATILL und P. B. HAWK (Univ. Illinois), Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 11, p. 103.

Bei gleichzeitiger Wasserentziehung wird der Hungerzustand bei weitem nicht so lange Zeit ertragen. In diesem Falle wird den Geweben das zur Lösung des Harnstoffes erforderliche Wasser entzogen; STRAUB sah bei seinen dürstenden Hunden, die mit trockenem Fleisch und Fett gefüttert wurden, die Muskeln ein Fünftel ihres Wassergehaltes einbüßen; doch konnte eine solche Ernährungsweise nicht sehr lange fortgesetzt werden, da Darmstörungen eintraten und die aufgenommene Nahrung erbrochen wurde. Nach RUBNER gehen Tauben, die man hungern und dursten läßt, nach 4—5 Tagen zugrunde, während sie bei Wasserzufuhr 12 Tage lang am Leben erhalten werden können. Übrigens trinken hungernde Menschen im allgemeinen nicht sehr viel Wasser, da solches durch die Verbrennung der Körpergewebe produziert wird und da die Absonderung von Verdauungssäften nur eine geringe ist[1]).

Das Leben hungernder Kaninchen kann bedeutend (von 2 auf 5 Wochen) verlängert werden, wenn durch Kochsalzverabreichung eine Chlorverarmung verhütet wird[2]).

Gewichtsabnahme im Hunger.

Der Tod hungernder Tiere tritt meistens ein, nachdem $^1/_3$—$^1/_2$ ihres Gewichtes verloren gegangen ist[3]). Zieht man aber die Gesamtmenge des verbrennbaren Materiales in Betracht, so kann der Verlust beim Tode 70% betragen. Die Gewichtsabnahme verhungerter Tiere verteilt sich, (wie aus den Untersuchungen von CHOSSAT, VOIT, KUMAGAWA, SEDLMAIR u. a. hervorgeht), in ungleichmäßiger Weise; am stärksten wird das Fettgewebe betroffen, das 90% und darüber verlieren kann[4]). Die Muskeln, die großen Drüsen und das Blut können etwa die Hälfte ihrer Substanz einbüßen, während das Zentralnervensystem in seinem Gewicht fast konstant bleibt. Die Skelettmuskeln werden in höherem Grade in Anspruch genommen, als das Herz; VOIT berechnete bei der Katze, bei der die Muskeln 30% an Gewicht eingebüßt hatten, für das Herz eine Abnahme von nur 3%; doch lauten gerade in bezug auf diesen Punkt die Literaturangaben widersprechend. F. G. BENEDICT hat bei Hungerkünstlern den durchschnittlichen Gewichtsverlust nach 14 Hungertagen 12%, nach 30 Tagen 20% gefunden.

Was das Blut betrifft, scheint die konstanteste Veränderung desselben eine relative Zunahme der Globuline gegenüber den Albuminen zu sein, (wie sie von BURCKHARDT, GITHENS, WALLERSTEIN u. a. beobachtet worden ist). Es ist dies einerseits als Globulinausschwemmung aus den Geweben, andererseits aber auch wohl so gedeutet worden, daß man das Albumin in erster Linie aus der Nahrung herleiten wollte; doch ist der Zusammenhang nicht klar. Zuweilen ist auch von einer »Eindickung« oder aber von einer »Atrophie« des Blutes die Rede, insoferne auch seine geformten Bestandteile proportional der Körpermasse abnehmen sollen. Auffallend ist der vermehrte Fettgehalt des Hungerblutes. BENEDICT hat bei hungernden Menschen eine fortschreitende Verminderung der Leukozyten, der Erythrozyten sowie des Hämoglobins bemerkt.

---

[1]) Vgl. auch: KÄTHE WITSCH (Labor. von Junkersdorf), Pflügers Arch. 1926, Bd. 211, S. 185.

[2]) Nach E. LAQUEUR (Groningen).

[3]) **Literatur über Gewichtsabnahme im Hunger:** GRAFE l. c. S. 106—107. — BRUGSCH, Oppenheimers Handb. 1927, Bd. 7, S. 13—18.

[4]) Bei einem Kater, den CHOSSAT hatte verhungern lassen, hatte das Fett um etwa 97%, die Leber um 54%, die Muskelmasse um 31%, das Blut um 27%, das Herz um 3%, das Nervensystem auch nur um 3% abgenommen.

Gesamtumsatz im Hunger.

Wie verhält sich nun der Gesamtumsatz im Hunger[1])? Man könnte von vornherein erwarten, daß der hungernde Organismus seinen Bedarf einschränkt. Tatsächlich waren und sind viele Physiologen der Meinung, daß dies nicht der Fall sei; obwohl es auf Kosten der eigenen Körpersubstanz geht, vermöge der Organismus seinen Umsatz, der normalen Ernährung gegenüber, nicht wesentlich herabzusetzen. Zwar sinke der Energieverbrauch von Tag zu Tag, aber gleichzeitig sinkt auch das Körpergewicht; berechnet man den Energieverbrauch auf ein Kilogramm Körpergewicht, so macht sich eine auffallende Konstanz des Umsatzes bemerkbar, die etwa 28—32 Kalorien pro Kilo und Tag beträgt; bei Bettruhe wird das Minimalbedürfnis des Menschen von TIGERSTEDT und von JOHANSSON noch etwas niedriger, auf 22—25 Kalorien pro Tag und Kilo bemessen. ATWATER und BENEDICT fanden bei hungernden Menschen in Bettruhe durch direkte Kalorimetrie einen Energieverbrauch von 20—21 Kalorien; N. ZUNTZ ermittelte bei einem an eine außerordentlich eiweißarme (aus Kartoffeln und Butter bestehende) Kost gewohnten Individuum bei absoluter Ruhe und Nüchternheit einen 24stündigen Energieverbrauch von nur etwa 19 Kalorien pro Kilo.

Aus anderen sorgfältigen neueren Beobachtungen geht aber doch wohl unzweideutig hervor, daß die Werte nicht immer konstant bleiben, sondern oft deutlich absinken. E. GRAFE (l. c. S. 113) meint auf Grund seiner Beobachtungen, das bedeute nichts anderes, als daß das lebendige Protoplasma unter dem Einflusse einer länger dauernden Nahrungsentziehung seine Zersetzungsgröße herabsetzt, teleologisch gesprochen, sich den ungünstigen Ernährungsverhältnissen anzupassen vermag. Im Laboratorium Carlsons in Chicago[2]) wurde nach einer kurzen initialen Steigerung eine deutliche Verminderung des Grundumsatzes bei langdauerndem Hunger bemerkt (von 24,6 auf 19,5 Kalorien pro Tag und Kilo, also immerhin ein Absinken um ein Fünftel). FRANCIS G. BENEDICT sah bei einem Hungerkünstler den Umsatz von etwa 30 auf 24 Kalorien pro Tag und Kilo absinken, am Ende des Hungermonats war aber wieder ein Anstieg bis auf 27 Kalorien deutlich. Ich habe also doch den Eindruck, daß des Lebens Flämmlein, wenn das Öl rar zu werden beginnt, ein wenig sparsamer brennt, um etwa zum Schlusse wieder aufzuflackern[3]). Auch hat der letztgenannte Forscher bei Versuchen an hungernden Stieren in einer großen Respirationskammer ein Stoffwechselmaximum 32 Stunden nach der Nahrungsaufnahme festgestellt (1700 Kalorien pro Quadratmeter Körperoberfläche). Die Wärmeproduktion ließ in den ersten Hungertagen stark nach, später weniger. Am Ende einer 14tägigen Hungerperiode war sie auf 1300—1400 Kalorien pro Quadratmeter abgesunken[4]).

Beobachtungen des respiratorischen Stoffwechsels und der Stickstoffausscheidung haben nun weiterhin ergeben, daß nicht nur der Gesamtaufwand an Energie, sondern auch das Quantum an Eiweiß und Fett, welches dieselbe liefert, im Hunger leidlich

---

[1]) **Literatur über den Gesamtumsatz im Hunger:** R. TIGERSTEDT, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 518—530. — TH. BRUGSCH, Ebenda 1927, Bd. 7, S. 1—6. — E. GRAFE l. c. S. 108—113.

[2]) N. KLEITMANN, Amer. Journ. of Physiol. 1926, Vol. 77, p. 233.

[3]) Es ist F. M. ALLEN und E. F. DU BOIS gelungen, den Grundumsatz durch Unterernährung von 1500—1900 Kalorien bis auf 1000 Kalorien herunterzudrücken (Arch. f. intern. med. 1916; GRAHAM LUSK, Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1918, Vol. 70).

[4]) F. G. BENEDICT and RITZMANN, Metabolism of the fasting steer, Washington. Carnegie Inst. 1927, Ber. über die wissensch. Biol. Bd. 5, S. 557.

konstant ist. Dabei ist noch zu bemerken, daß sich der Organismus erst im Verlaufe einiger Tage, nachdem die größeren Glykogendepots aufgezehrt sind, auf seinen Hungerumsatz einstellt. Die Konstanz des Umsatzes im Hunger gilt aber nicht nur für den Menschen. E. VOIT fand für alle untersuchten warmblütigen Tiere eine relative Übereinstimmung des Energiebedarfes im Hunger, wenn derselbe auf die Einheit der Oberfläche[1]) bezogen wird. »Ich schließe unmittelbar«, sagt RUBNER, »daß zwar dem sich entwickelnden Tiere beim Heranwachsen eine sehr verschiedene Intensität des Gesamtstoffwechsels im Hungerzustande zukomme, daß aber jedesmal die Intensität unter vergleichbaren Verhältnissen nur ein Ausdruck für die relative Oberflächenentwicklung sein wird«. Auf die Einwendungen, welche gegen diese Auffassung geltend gemacht worden sind, werde ich später zurückkommen. Daß eine im Hungerzustande ausgeführte Arbeitsleistung sogleich den Energiebedarf in die Höhe treiben muß, ist einleuchtend; PETTENKOFER und VOIT konnten bei einer solchen stets eine Vervielfachung des Fettzerfalles konstatieren.

Eiweißhaushalt im Hunger.

Was nun den Eiweißhaushalt im Hungerzustande betrifft, zeigt die N-Ausscheidungskurve einen recht charakteristischen Verlauf. Während der ersten Hungertage erscheint dieselbe noch von der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme beeinflußt, insoferne die im Körper vorhandenen Vorräte an »labilem Eiweiß« und an Glykogen konsumiert werden. Insbesondere der Verbrauch des letzteren hat zur Folge, daß der Eiweißumsatz nach Ablauf der ersten Tage meist eine Steigerung erfährt. Dann aber nimmt beim weiteren Andauern des Hungerzustandes der Eiweißumsatz langsam ab. Weitaus der größte Teil der im Hunger verbrauchten Energie, im Mittel beim Menschen etwa 70 %, kommt auf Rechnung der schwindenden Fettvorräte. Erst zum Schlusse, nachdem die Fettvorräte bis auf geringe Reste aufgezehrt sind, tritt eine prämortale Stickstoffsteigerung in Erscheinung.

Dieselbe wird meist auf den sich geltend machenden Fettmangel bezogen. Auch unterliegt es keinem Zweifel, daß ein fettreiches Tier den Hunger länger aushält, als ein fettarmes. F. N. SCHULZ meint, daß die prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung nicht sowohl durch den Fettmangel, als durch ein plötzliches Absterben vieler schwer geschädigter Zellen bedingt sei; doch ist dieser Auffassung namentlich von Seiten der Voitschen Schule widersprochen worden. Nach HEILNER[2]) treten zur Zeit der prämortalen Stickstoffsteigerung im Blute eiweißspaltende Fermente auf, die darin vordem nicht nachweisbar waren. TIGERSTEDT glaubt, man könnte vielleicht auch an eine Art Autointoxikation denken. Der Umstand, daß man auch bei verhungerten Tieren noch Fettreste findet, kann meines Erachtens nicht als Beweis dagegen angeführt werden, daß die prämortale Stickstoffsteigerung durch Fettmangel bedingt ist; ist es doch sehr wohl denkbar, daß die letzten Fettanteile viel schwerer liquidiert werden, als die Hauptmenge der Fettdepots. Beachtenswerterweise verschwinden die im Blute vorhandenen, ultramikroskopisch sichtbaren Fetteilchen (Steatoconien) zur Zeit der prämortalen Stickstoffsteigerung[3]).

Für die Annahme einer Veränderung der chemischen Eigenart der Körperproteine durch den Hungerzustand hat sich aus Untersuchungen ABDERHALDENS und seiner Mitarbeiter[4]) kein Anhaltspunkt ergeben.

Angesichts der Tatsache, daß Wasserzufuhr die Lebensdauer hungernder Tiere verlängert, ist es auffallend, daß, wie E. HEILNER gefunden hat, eine solche beim hungernden (im Gegensatze zum gefütterten) Tiere eine Steigerung der

---

[1]) **Literatur über den Eiweißhaushalt im Hunger:** GRAFE l. c. S. 114—120. — CASPARI und STILLING, Handb. d. Biochem. Bd. 8, S. 665—677. — BRUGSCH l. c. S. 7—13.

[2]) E. HEILNER und Mitarbeiter, Münchener med. Wochenschr. 1914, S. 402.

[3]) K. REICHER (Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 5, S. 750.

[4]) E. ABDERHALDEN, P. BERGELL und TH. DÖRPINGHAUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 153.

Stickstoffausfuhr bewirkt, welche auf einer Mehrzersetzung stickstoffhaltiger Körpersubstanz, nicht aber auf einer Ausschwemmung von Endprodukten des Stoffwechsels beruht[1]).

Die Hypothese, daß die Schilddrüse bei der prämortalen Stickstoffsteigerung eine dominierende Rolle spiele[2]), wird durch den Nachweis widerlegt, daß die Erscheinung auch bei schilddrüsenlosen Tieren sich einstellen kann[3]).

Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel im Hunger.

Der Stickstoffumsatz eines hungernden Tieres ist keineswegs mit dem Minimum seines N-Stoffwechsels identisch. Durch Fütterung mit Kohlehydraten läßt sich eine von der Menge der Zufuhr abhängige Eiweißersparnis erzielen, welche (nach Untersuchungen aus dem Laboratorium von E. Voit) bis zu einem Maximum von annähernd 55 % gehen kann[4]). Die N-Ausscheidung im Harne, welche beim hungernden Menschen selten weniger als 10 g beträgt, kann durch reichliche Zufuhr von Kohlehydrat und Fett auf 5—6 g und noch tiefer herabgedrückt werden[5]).

Die Vorstellung, daß das Glykogen aus dem hungernden Organismus schnell und vollständig verschwindet, hat, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, durch neuere Untersuchungen über die Zuckerbildung aus Eiweiß eine Berichtigung erfahren. Wir wissen heute, daß in einem Organismus, der durch Hunger nahezu glykogenfrei geworden ist, eine Neubildung von Glykogen erfolgen kann. So sah Zuntz bei Kaninchen, die durch Kombination von Hunger und Strychnintetanus annähernd glykogenfrei geworden waren, im Anschluß an eine protrahierte Chloralnarkose neuerlich Glykogen auftreten[6]). Wir werden uns, (nach allem dem, was wir über die Zuckerbildung beim phloridzin- und pankreasdiabetischen Tiere gehört haben), nicht weiter darüber wundern. Stiles und Graham Lusk beobachteten bei einem mit Phloridzin vergifteten, hungernden Hunde, daß, während die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffes sich verminderte, gleichzeitig auch die Zuckerbildung absank, derart, daß der Quotient $\frac{D}{N}$ keine Veränderung erfuhr[7]). Trotz aller dieser, für mich zum mindesten vollkommen überzeugenden Befunde glaubt E. Grafe (l. c. S. 111) leugnen zu sollen, daß beim Hungernden eine Zuckerbildung aus Eiweiß in nennenswertem Ausmaße erfolge.

Der Glykogenhaushalt im Hunger unterliegt in großem Ausmaße der Kontrolle des Nervensystems. Wurde bei einem Tiere ein Ischiadikus durchschnitten, so wurde auch im stärksten Hunger und bei allgemeiner Kohlehydratverarmung des Organismus der Glykogenvorrat des entnervten Muskels nicht zum Ersatze herangezogen. (Auch Sehnendurchschneidung wirkte in gleichem Sinne.) Auch der Glykogenersatz nach vorangegangenem Hunger erscheint gestört, wenn die Muskeln dem Nerveneinflusse entzogen sind. Die Leber dagegen verhält sich ganz entgegengesetzt: Auch wenn sie entnervt ist, vermag sie noch sehr wohl im Hunger Glykogen zu mobilisieren und hernach bei Fütterung auch wieder Glykogen neu anzusetzen. — Nach Durchschneidung eines Ischiadikus werden auch im stärksten Hunger die Fettdepots in der Kniekehle der entnervten Seite nicht mobilisiert[8]).

---

[1]) E. Heilner (Labor. C. Voit), Zeitschr. f. Biol. Bd. 47, S. 539.

[2]) G. Mansfeld und E. Hamburger, Pflügers Arch. 1913, Bd. 152.

[3]) P. Hári (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 66. — A. Schön (Labor. von Mangold), Cremers Beitr. zur Physiol. III, Heft 4.

[4]) M. Wimmer (Physiol. Inst. tierärztl. Hochschule, München), Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 57, S. 185.

[5]) Nach Landergren.

[6]) N. Zuntz und Vogelius, Nebelthau, Külz, Frenzel.

[7]) Stiles und G. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. 1903, Vol. 10, p. 77.

[8]) E. Wertheimer (Labor. von Abderhalden, Halle), Pflügers Arch. 1927, Bd. 214, S 779, 796.

Bei der Mobilisierung der Glykogen- und Fettdepots im Hunger spielt offenbar auch die Gewöhnung eine große Rolle: so gingen bei einem an Fettnahrung gewöhnten Hunde am 2. Hungertage 90% des Kalorienverbrauches auf Fettzersetzung und nur 3% auf Glykogenzersetzung; bei einem an Kohlehydrat gewöhnten Hunde dagegen nur etwa 68% auf Fettzersetzung und 21% auf Kohlehydratspaltung[1].

Bei lange hungernden Hunden hat man das Leber- und Muskelglykogen bis auf geringe Reste (0,02—0,03%) verschwinden gesehen. Das Herz vermochte noch lange seinen normalen Fettgehalt festzuhalten. Die in früheren Hungerstadien auftretende Hungerfettleber, in der das Fett die Stelle des Glykogens einnimmt, erfährt in den späteren Stadien eine »Ausheilung«[2].

Auch auf Beobachtung des Verhaltens des respiratorischen Quotienten im Hunger ist viel Sorgfalt verwandt worden. Da der Hungernde, nachdem die Glykogenvorräte aufgebraucht sind, von Fett und Eiweiß lebt, wird der respiratorische Quotient zwischen den Werten der Eiweißzersetzung (0,8) und der Fettzersetzung (0,7) liegen müssen. BENEDICT hat auch tatsächlich bei Versuchen an 14 hungernden Menschen in ATWATERS Respirationsapparat den Quotienten in allen Versuchen nach dem ersten Hungertage ganz konstant = 0,74 gefunden[3].

Man sollte eigentlich von vornherein erwarten, daß einem ausgehungerten Organismus ein erhöhtes Aufnahmsvermögen für Kohlehydrate eigentümlich sein sollte. Tatsächlich hat aber bereits NAUNYN eine verminderte Kohlehydrattoleranz beobachtet. Man hat geradezu von einem Hungerdiabetes gesprochen. Beim Menschen scheint das Assimilationsvermögen für Kohlehydrate in der 10.—15. Karenzstunde sein Optimum zu erreichen. Später macht sich bereits eine Abnahme bemerkbar[4]. Die Ursache für diese Erscheinung scheint die Hungerazidose zu sein. Geringe Säuremengen sind imstande, bei normalen Tieren Glykogen zu mobilisieren und Hyperglykämie sowie Glukosurie zu erzeugen. Durch Strychninkrämpfe glykogenfrei gemachten Hunden dagegen geht dieses Vermögen ab[5]. Die Untersuchungen von HERBERT ELIAS und seinen Mitarbeitern haben dargetan, daß der Hungerdiabetes bei Hunden tatsächlich mit einer Herabminderung der Blutalkaleszenz einhergeht und sich vielfach durch Alkalizufuhr kupieren läßt. Auch beim Menschen ist ein Zusammentreffen von Hungerazidose und verminderter Kohlehydrattoleranz bemerkt worden.

Hungerazidose.

Ich habe die Hungerazidose bereits im Zusammenhange mit den Azetonkörpern behandelt (Vorl. 66) und Ihnen auseinandergesetzt, daß man allen Grund hat, die Bildung der β-Oxybuttersäure und der Azetessigsäure im hungernden Organismus mit dem Fettzerfall in Zusammenhang zu bringen. Die Menge der Azetonkörper im Hungerharne kann unter Umständen eine sehr beträchtliche sein; so fanden D. GERHARDT und W. SCHLESINGER in einem Falle von hysterischem Erbrechen 40 g Oxybuttersäure im Tagesharn. Die natürliche Folge der abnormen Säurebildung im Organismus ist eine vermehrte Ammoniakausscheidung

[1] SCHLOSSMANN und MURSCHHAUSER (Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 265.

[2] KÄTHE WITSCH (Labor. v. Junkersdorf, Bonn), Pflügers Arch. 1926, Bd. 211, S. 285.

[3] F. G. BENEDICT, The influence of inanition on metabolism. Published by the Carnegie-Inst., Washington 1907.

[4] STAUB, Zeitschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 91 und 1922, Bd. 93.

[5] M. NOTHMANN, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1849.

im Harne; BRUGSCH fand bis 35% Ammoniakstickstoff, während gleichzeitig der Harnstoff, der normal etwa 85% des Gesamt-N ausmacht, bis auf 54—69% zurückging.

Hungerharn.

Sorgfältige Analysen von Hungerharnen[1]) haben eine verminderte Chlorausscheidung und eine Verkleinerung des Quotienten $\frac{N}{P_2O_5}$ ergeben, die darauf hinweist, daß ein an Phosphorsäure reiches Gewebe, vielleicht der Knochen, in Zerfall gerät. Man hat im Hunger eine Zunahme des Blutkalkes um 140—180% bemerkt[2]). Auch Kalk und Magnesia werden dementsprechend relativ vermehrt ausgeschieden, ebenso der neutrale Schwefel, von dem wir bereits gehört haben, (Vorl. 49) daß er ein gewisses Maß für den Protoplasmazerfall bietet.

FRANCESCO SERIO[3]) hat bei Untersuchungen über die Stickstoffverteilung im Harne von Kaninchen, die er in meinem Laboratorium ausgeführt hat, gefunden, daß die Harnstoffbestimmung im Hungerharne nach der Ureasemethode niedrigere Werte ergab als nach MÖRNER-SJÖQUIST. Dieser Unterschied verwischte sich sowohl bei stickstoffreicher Ernährung (Milch), als bei der prämortalen N-Steigerung. Als Harnbestandteile, welche im Anfangsstadium des Hungers reichlich ausgeschieden werden und diese Unterschiede bedingen, dürften in erster Linie das Allantoin und Kreatinin in Betracht kommen (vgl. Vorl. 46, S. 78—80).

Winterschläfer.

Von der Natur veranstaltete Hungerversuche höchst merkwürdiger Art sind nun die Beobachtungen an Winterschläfern. Bei diesen erscheint der Umsatz, während die Temperatur bis auf 16—12° absinkt, außerordentlich herabgesetzt, so beim Igel auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ der Norm, bei der Haselmaus angeblich gar bis auf $^1/_{100}$. Auch über Murmeltiere und Fledermäuse liegen Studien vor. Die Beobachtung des respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O_2}$ bei solchen Tieren ergibt nun ganz paradoxe Befunde: man findet zuweilen so außerordentlich niedrige Werte (unter 0,5, bis zu 0,23 herab) wie sie sonst nie nnd nirgendswo zur Beobachtung gelangen. Nur ein kleiner Bruchteil des aufgenommenen Sauerstoffes kommt hier als Kohlensäure zum Vorschein, was man wohl so deuten muß, daß das Fett (und dieses ist ja vor allem das Reservematerial des Winterschläfers) nicht vollkommen verbrannt wird; vielmehr kommt es zur Bildung intermediärer sauerstoffreicher Produkte, die zunächst im Körper verbleiben. Vielleicht handelt es sich dabei um die vielumstrittene Bildung von Kohlehydrat aus Fett. Dieses Haftenbleiben des Sauerstoffes erklärt auch die höchst seltsame Erscheinung, daß die hungernden, winterschlafenden Tiere zeitweise an Gewicht zunehmen können. Beim erwachenden Tiere steigt der respiratorische Quotient rapid auf etwa 1,0 an, was der Verbrennung von Kohlehydraten entspricht[4]).

---

[1]) Solche rühren insbesondere von J. MUNK, E. und O. FREUND, F. G. BENEDICT, BRUGSCH und CATHCART her. **Literatur über Hungerharn:** TH. BRUGSCH, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 19—24.

[2]) MEGLITZKY (Leningrad), Zeitschr. f. exper. Med. 1927, Bd. 55, S. 13.

[3]) F. SERIO, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 142, S. 440.

[4]) **Literatur über den Umsatz im Winterschlafe:** O. POLIMANTI, Bull. accad. med. Roma 1904, Vol. 30, p. 227. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 177—178. — F. REACH (Labor. Durig, Wien), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 391. — E. WEINLAND und M. RIEHL (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 37. — L. MERZBACHER, Allgem. Physiol. d. Winterschlafes, in Erg. d. Physiol. 1904, Bd. 3, 2. Abt., S. 214. — E. GRAFE, Pathol. Physiol. des Gaswechsels 1923, S. 121—122.

Nach interessanten Beobachtungen von P. HÁRI und ASZÓDI[1]) verfallen Mäuse in der Kälte in einem torpiden, winterschlafähnlichen Zustand, wobei ihr Stoffwechsel etwa auf $^1/_7$ absinkt. Der respiratorische Quotient sinkt unter 0,7. Man kann die Tiere meist nur etwa einen Tag in diesem Zustande erhalten, wenn man eine restitutio ad integrum erzielen will. Beim Erwachen erreicht der respiratorische Quotient sehr hohe Werte. Auch hier handelt es sich offenbar darum, daß Kohlehydrat im Winterschlafe neu gebildet und beim Erwachen wieder verbrannt wird.

Wenn E. GRAFE die Meinung ausspricht, »daß auch im Hungerzustande des Winterschlafes keine Anomalien des intermediären Stoffwechsels in irgendwie beträchtlichem Umfange vorkommen«, so vermag ich ihm schon darum nicht zuzustimmen, weil sich (vgl. Vorl. 46, S. 79 u. 89) beim winterschlafenden Murmeltiere ganz perverse Stoffwechselverhältnisse in einer außerordentlichen Vermehrung der Aminosäuren auf Kosten des Harnstoffes offenbaren.

Weitere höchst lehrreiche Experimente zur Physiologie des Hungers, welche die Natur veranstaltet, betreffen den Rheinlachs und die Batrachierlarven. Wir wissen, daß der Lachs, wenn er aus dem Meere den Rhein hinaufsteigt, viele Monate lang hungert und dabei seine Geschlechtsorgane auf Kosten seiner abmagernden Muskulatur entwickelt. Wir wissen ferner, daß z. B. die Larve der Geburtshelferkröte während wochenlangen Hungers ihren Schwanz resorbiert, während die Extremitäten aus dem Rumpfe hervorwachsen. Doch kann ich auf alle diese merkwürdigen Dinge hier nicht weiter eingehen.

ABDERHALDEN[2]) hat mit Hilfe einer automatisch registrierenden Wage bei hungernden Axeloteln neben einer dauernden Gewichtsabnahme auch intermediäre Perioden der Gewichtszunahme beobachtet.

Chronische Unterernährung.

Gaswechsel.

Es liegt auf der Hand, daß zwischen Hunger und chronischer Unterernährung[3]) nur quantitative, nicht aber qualitative Unterschiede bestehen dürften.

Was zunächst den Gaswechsel betrifft, so scheint aus den vorliegenden Beobachtungen so viel hervorzugehen, daß abnorm niedrige Werte des respiratorischen Stoffwechsels vorkommen können; aber nicht notwendigerweise sich ergeben müssen. Selbstbeobachtungen von N. ZUNTZ und A. LOEWY, die sich auf mehr als 2 Jahrzehnte erstreckt und für den normalen Grundumsatz außerordentlich konstante Werte ergeben hatten, lassen bei ihnen während der Kriegsunterernährung gleichzeitig mit Gewichtsverlusten von etwa 8 kg ein Absinken des Grundumsatzes (berechnet auf die Einheit der Körperoberfläche) um 8 bzw. 17% erkennen. Tierversuche[4]) ließen vielfach in noch ausgeprägterer Weise ein Absinken des Umsatzes, bezogen auf Gewichts- oder Oberflächeneinheit, erkennen. »Diese Verminderung des Umsatzes«, meint GRAFE[5]), »kann nur

[1]) P. HÁRI und Z. ASZÓDI, Biochem. Zeitschr. 1921, S. 113. — Arb. a. d. Geb. d. chem. Physiol. (Tangl-Hári 1923, Heft 13).

[2]) E. ABDERHALDEN, Skandin. Arch. 1913, Bd. 29, S. 75.

[3]) **Literatur über chronische Unterernährung:** E. GRAFE, Pathol. Physiol. 1923, S. 130—156. — TH. BRUGSCH, Handb. d. Bioch. 1927, Bd. 24—34.

[4]) Von PASHUTIN, MORGULIS, P. HÁRI u. a.

[5]) E. GRAFE l. c. S. 143.

zum kleinen Teil auf einer verhältnismäßig starken Gewebseinschmelzung beruhen. Der Hauptsache nach ist sie der Ausdruck einer als Anpassung zu deutenden Einschränkung der Oxydationen in der Zelle infolge erheblich verminderten Zustroms an Nährmaterial.« BRUGSCH meint, die Folgen der Blockade 1916/17 hätten leider nur allzu reichliches Material zur Frage der chronischen Unterernährung geliefert. Wenn es auch einem Teile der wohlhabenderen Klassen damals gelungen ist, mit Hilfe des Schleichhandels eine kalorische Aufbesserung zu erzielen, so gilt dies nicht für Strafanstalten, Siechen- und Waisenhäuser und für die armen Klassen im allgemeinen. Die Statistiken deutscher Städte mit ihren 1200—1700 rationierten Kalorien sprechen eine furchtbar eindringliche Sprache. BRUGSCH[1]) meint auf Grund des vorliegenden Materials, daß bei der chronischen Unterernährung zwar eine Tendenz zum Sinken des Umsatzes zu erkennen sei, ohne daß man darum von einer Anpassung an die niedere Eiweißzufuhr reden könne.

Eiweißhunger. Am schwersten scheint der Körper unter dem Eiweißhunger zu leiden. Er bemüht sich dabei, sich auf ein tiefes N-Gleichgewicht einzustellen, das nur durch eine weitgehende Liquidation von Gewebseiweiß erreicht werden kann. Die Folgen der Blockade waren ja schlimm genug. Die Mortalität (insbesondere diejenige der Kinder und Tuberkulösen) hat erschreckend zugenommen. Wir müssen uns aber eigentlich darüber wundern, daß immerhin die große Mehrzahl der im chronischen Eiweißhunger befindlichen Menschen trotz der stetigen Einschmelzung ihres Körpereiweißbestandes dennoch ihr Leben zu retten vermochte. Es wäre dies auch tatsächlich nicht möglich gewesen, wenn sich der im Eiweißhunger befindliche Organismus ebenso verhielte, wie der normale, welcher ja auf jede reichlichere Stickstoffzufuhr einfach mit einer entsprechend vermehrten Stickstoffausscheidung zu reagieren pflegt. Ganz anderes aber geschieht im Zustande des Eiweißhungers. Gleichwie ein trockener Schwamm das Wasser aufsaugt, so saugt das Gewebe begierig den lebenserhaltenden Stickstoff in sich auf. So hat es geradezu lebensrettend gewirkt, daß, wie es z. B. wohl auch bei den meisten unbemittelten Einwohnern Wiens während der Blockadejahre der Fall war, der gewöhnliche Zustand des chronischen Eiweißhungers doch dann und wann durch eine etwas eiweißreichere Mahlzeit unterbrochen worden ist[2]).

Stickstoffverteilung im Harne. Frühere Beobachtungen[3]) hatten eine starke Verschiebung der Stickstoffverteilung im Harn ergeben, sobald durch starke Einschränkung der Eiweißzufuhr die N-Ausscheidung auf einen Bruchteil der Norm herabgesetzt worden war. Die Versuche

---

[1]) BRUGSCH l. c. S. 31.

[2]) Näheres: KLARA KOHN (Labor. von O. Fürth), Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 6 und 1920, Nr. 47. — O. KESTNER hat bei einem stark unterernährten Individuum bei nur 1400 Kalorien Nahrung von 6,8 N noch 1.7 retiniert gesehen.

[3]) EWIN and WOLF (Cornell University), Amer. Journ. of Med. Sciences 1906, Vol. 81, p. 751. Vom Gesamt-N (= 100%) entfielen:

	bei N-Auscheidung von 16,5 g N pro Tag	von 7,2 g N
Harnstoff	87,5 %	61,8 %
Ammoniak	3,2 %	11,5 %
Kreatinin	3,4 %	14,0 %
Harnsäure	3,4 %	2,6 %
Rest	2,5 %	10,1 %
	100,0 %	100,0 %

meines Laboratoriums[1]) dagegen haben ergeben, daß sich der intermediäre N-Stoffwechsel bei chronischer Unterernährung zwar in quantitativ sehr reduziertem Maßstabe, jedoch (von einer Vermehrung des Ammoniaks und der Hippursäure abgesehen) ohne sehr weitgehende qualitative Abweichungen gegenüber der Norm vollzogen hat.

Untersuchungen über den Energiegehalt des menschlichen Harnes bei chronischer Unterernährung, die ich gemeinsam mit HEDWIG KOZITSCHEK[2]) ausgeführt habe, ergaben eine Erhöhung des »kalorischen Harnquotienten« $\frac{\text{Kalorien}}{\text{N}}$ (normal 7,5—9,5, bei Kachexien erhöht bis 14), die durch eine Vermehrung der Oxyproteinsäuren im Harne bedingt sein dürfte.

Gewichtsabnahme der Organe.

H. v. HÖSSLIN[3]) hat Versuche an zwei jungen Hunden gleichen Wurfes ausgeführt, von denen der eine doppelt soviel Nahrung erhielt als der andere. Nach Ablauf eines Jahres war das Gewicht des einen (a) 30 kg, dasjenige des anderen (b) nur 10 kg. Die Gewichtsrelation der Organe (b/a) betrug für Knochenmasse $^1/_2$, Hirn $^9/_{10}$, Herz, Leber, Milz, Muskeln und Niere etwa $^1/_3$, Hoden $^1/_5$, Binde- und Fettgewebe $^1/_{10}$.

Nach Beobachtungen aus dem Institute von Francis G. Benedict[4]) erreichten Rinder, die einen Winter über bei sehr schmaler Kost gehalten worden waren, und um 50 kg abgenommen hatten, bei guter Fütterung schnell ihr früheres Gewicht wieder und konnten ohne Schaden weiter gemästet werden.

Parenterale Ernährung.

Der Arzt sieht sich oft genug dem Falle gegenüber, daß das Unvermögen des erkrankten Gastrointestinalapparates die verhängnisvolle Unmöglichkeit mit sich bringt, dem Organismus die zu seiner Erhaltung notwendige Nahrung zu beschaffen. Da drängt sich denn die Frage auf, ob es nicht möglich sei, die Nahrung dem Körper mit Umgehung des Darmtraktes auf direktem »parenteralem« Wege beizubringen. Die Empfindung, daß hier ein Problem gegeben ist, wo die physiologische Chemie der praktischen Medizin einen großen und unmittelbaren Dienst leisten könnte, kommt in der großen Zahl von experimentellen Untersuchungen zum Ausdrucke, welche im Laufe der letzten Jahrzehnte speziell die Frage der parenteralen Eiweißzufuhr behandelt haben. Zu welchem Resultate haben dieselben nun geführt?

Parenterale Eiweißzufuhr

Die älteren Physiologen waren vielfach der Meinung, daß dem Organismus zugeführtes artfremdes Eiweiß nicht assimiliert wird, vielmehr einfach im Harn zur Ausscheidung gelangt. Dies trifft nun aber in Wirklichkeit ganz und gar nicht zu. Man beobachtet ja sicherlich gelegentlich eine Albuminurie nach parenteraler Eiweißzufuhr[5]); insbesondere

---

1) KLARA KOHN l. c. Vom Gesamt-N (= 100%) entfielen bei

	chronischer Unterernährung	normaler Wiener Friedensernährung
auf Harnstoff	81,7 %	81,2 %
» Ammoniak	8,6 %	5,7 %
» Harnsäure und Purinbasen	1,5 %	2,0 %
» Hippursäure	2,9 %	0,7 %
» Kreatinin	4,5 %	3,4 %
» Oxyproteinsäuren	1,5 %	3,2 %
» Aminosäuren	0,3 %	2,4 %
» Rest	—	1,4 %
	101,0 %	100,0 %

2) O. FÜRTH und H. KOZITSCHEK, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 96, S. 297.

3) H. v. HÖSSLIN, Zeitschr. f. Biol. 1926, Bd. 85, S. 175.

4) CARPENTER, Proc. National Acad. of Sciences 1925, Vol. 11, p. 155.

5) Vgl. W. CRAMER (Physiol. Inst., Edinburgh), Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, p. 146. — J. CASTAIGNE und M. CHIRAY, C. R. Soc. de Biol. 1906, Vol. 60, p. 218.

Eiereiweiß scheint leicht in den Harn überzugehen; (hat man doch bei normalen Menschen, welche sechs rohe Eier zu sich genommen hatten, Albuminurie bemerkt, welche offenbar von Eiweißanteilen herrührte, die ungespalten die Darmwand passiert hatten)[1]. Doch bildet eine solche Elimination durchaus nicht die Regel. Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß der Organismus große Mengen parenteral zugeführten artfremden Eiweißes (u. a. z. B. artfremdes Blutserum[2]), Eiereiweiß[3]), Kasein[4]) oder vegetabilisches Eiweiß[5]) zurückzuhalten und zu verbrennen vermag. Die modernen Methoden der Immunitätsforschung (insbesondere die Präzipitine und Anaphylaxine) ermöglichen es, die Schicksale der eingeführten Eiweißkörper im Organismus zu verfolgen; dieselben sind noch tagelang in der Blutbahn, in der Peritonealflüssigkeit und in verschiedenen Organen nachweisbar. Es ist gelungen, bei einem Hunde $^2/_3$ der notwendigen Nahrungsproteine durch subkutan injiziertes Pferdeserum zu ersetzen, ohne sein Stickstoffgleichgewicht zu stören[6]). Arteigenes Eiweiß wird offenbar besser vertragen als fremdes[7]); nach ausgiebigen Transfusionen arteigenen Blutes direkt aus der Arterie eines Hundes in die Vene eines anderen Hundes macht sich bei letzterem im allgemeinen eine Steigerung der N-Ausscheidung als Zeichen eines vermehrten Eiweißzerfalles bemerkbar[8]); doch kann diese unter Umständen auch ausbleiben. Eine Erhaltung des N-Gleichgewichtes scheint aber auch durch Infusion arteigenen Serums allein nicht zu gelingen[9]). Es konnte[10]) (abweichenden Angaben[11]) gegenüber) gezeigt werden, daß es für das Schicksal intravenös injizierter Eiweißkörper keinen Unterschied ausmacht, ob sie mit dem Blutstrome die Darmwand passiert haben oder nicht.

In bezug auf die Frage der praktischen Verwendbarkeit der parenteralen Eiweißzufuhr muß man sich aber klarmachen, daß dieselbe einen nichts weniger als harmlosen Eingriff bedeutet[12]). Daß man nach parenteraler Eiweißzufuhr auffallend hohe Ammoniakwerte im Harne, sowie eine prozentuelle Vermehrung der Purinwerte bemerkt hat[13]), würde noch nicht viel besagen. Daß man nach Kaseininjektion eine ödematöse

1) W. CRAMER l. c. S. 157.

2) E. HEILNER (Physiol. Inst., München), Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 50, S. 26. — P. RONA und L. MICHAELIS, Pflügers Arch. 1908, Bd. 24, S. 578.

3) CRAMER l. c.; V. C. VAUGHAN, J. G. CUNNING und CH. B. M. GLUMPHY (Univ. of Michigan), Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1910, Bd. 9, S. 16.

4) L. MICHAELIS und P. RONA, Pflügers Arch. 1908, Bd. 121, S. 163.

5) L. B. MENDEL und E. W. ROCKWOOD (Yale Univ.), Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 12, p. 336.

6) P. RONA und L. MICHAELIS, Pflügers Arch. 1908, Bd. 124, S. 579.

7) U. FRIEDMANN und S. ISAAK, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 4, S. 830 und frühere Arbeiten. — F. LOMMEL (Klin. D. Gerhardt, Jena), Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 58, S. 50.

8) P. HÁRI (Labor. F. Tangl, Budapest), 1911, Bd. 34, S. 111; vgl. auch H. D. HASKINS (Western Res. Univ.), Journ. of biol. Chem. 1907, Vol. 3, p. 321.

9) G. QUAGLIARIELLO (Labor. Bottazzi, Neapel), Arch. di Physiol. 1912, Vol. 10, p. 150.

10) K. v. KÖRÖSY (Physiol. Inst., Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 313.

11) E. FREUND und H. POPPER (Wien), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 15, S. 272.

12) Vgl. die sorgfältigen Untersuchungen des Tanglschen Laboratoriums (P. HÁRI, C. RUDÓ und ST. CSERNA, L. ORNSTEIN, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 1, 40, 94, 140), über den Einfluß intravenöser und intraperitonealer Blutinfusionen, sowie über die subkutane Ernährung mit Blutserum-Traubenzuckergemischen.

13) S. v. SOMOGYI (Physiol. Inst., Budapest), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 125.

Schwellung der Milchdrüse beobachtet, könnte mit einer spezifischen Empfindlichkeit dieses Organes dem Kasein gegenüber zusammenhängen[1]). Dagegen müssen uns Angaben, wie diejenigen von FRIEDEMANN und ISAAK[2]), stutzig machen, denen zufolge intravenöse Zufuhr von Serumeiweiß zwar bei hungernden Hunden keine Giftwirkungen zur Folge hatte, bei gut gefütterten, im N-Gleichgewichte befindlichen Tieren aber meist zum Tode führende Krankheitserscheinungen herbeiführte. Die zahlreichen Erfahrungen über die Anaphylaxie und die Gefahren wiederholter parenteraler Eiweißzufuhr, welche die letzten Jahre gezeitigt haben (— auch die »Serumkrankheiten« nach Behandlung mit Diphtherieserum u. dgl. gehören wohl teilweise hierher —), müssen die Hoffnung, daß die parenterale Eiweißernährung jemals eine große praktisch-medizinische Bedeutung gewinnen werde, sehr tief herabstimmen.

Wir wollen uns nun näher mit der Frage befassen, mit welchen Stoffwechselanomalien denn der Organismus auf parenterale Eiweißzufuhr zu reagieren pflegt[3]).

Man wird wohl schwerlich mit der Annahme fehlgehen, daß die parenterale Eiweißzufuhr das vegetative Nervensystem beeinflußt, und zwar soll es sich in einer ersten Phase angeblich um eine Reizung des parasympathischen Nervensystems mit Untertemperaturen und Blutzuckersenkung, in einer zweiten Phase aber um eine Reizung des sympathischen Nervensystems mit Fieber und Blutzuckererhöhung handeln[4]). — Als charakteristische Folgeerscheinungen toxischer Dosen werden genannt: kolloidchemische Veränderungen des Blutes, Verschiebungen der Blutalkaleszenz, vermehrter Eiweiß- und Lipoidzerfall (welch' letzterer zur Bildung cholinartiger Substanzen führt), Auftreten hormonartig und pyrogen wirksamer Stoffe[5]). — Andererseits hat man aber auch nach therapeutischen Dosen eine positive Stickstoffbilanz mit Stickstoffretention, verminderter Ammoniakausscheidung, beobachtet[6]). — Der Grundumsatz pflegt (eventuell nach initialer Senkung) gesteigert zu sein[7]).

Injiziertes Eiweiß kann, wie man sich mit Hilfe der biologischen Methoden überzeugen kann, tagelang im Blute nachgewiesen werden. Mag sein, daß es auch unter Umständen in der Leber und anderen Organen gespeichert wird. KREHL und MATTHES vermochten im letzten Dezennium des vorigen Jahrhunderts zu zeigen, daß parenteral eingeführte Albumosen und Peptone, neben Temperatursteigerung und Steigerung des Gaswechsels, auch eine gesteigerte N-Ausscheidung hervorrufen. Eine solche ist aber auch nach parenteraler Beibringung von Aminosäuren bemerkt worden[8]). Erhebliche Steigerungen der N-Ausscheidung hat man auch im präanaphylaktischen Stadium sowie bei der Anaphylaxie beobachtet[9]). Bei Menschen hat man nach parenteraler Eiweißbeibringung, die ja gegenwärtig in der Therapie zum Zwecke der »Umstimmung des Organismus« in Form von Milch- und Kaseosaninjektionen u. dergl. eine große Rolle spielt, eine Steigerung des

---

1) P. RONA und L. MICHAELIS l. c.

2) U. FRIEDEMANN und S. ISAAK l. c.

3) **Literatur über parenteralen Eiweißstoffwechsel:** S. ISAAK, Handb. der Biochem. 1925, Bd. 8, S. 819—852.

4) J. v. LUKÁCZ, Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 885.

5) H. FREUND, Arch. f. exper. Pathol. 1927, Bd. 119, S. 16.

6) ANTON FISCHER und KRAUSE-WICHMANN (Landesbad Aachen), Zeitschr. f. exper. Med. 1927, Bd. 106, S. 717.

7) AMSTAD (Labor. v. Asher) Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145.

8) SCHITTENHELM und WEICHARDT, BUGLIA, KRCYWANEK, Biochem. Zeitschr. 1923, B. 134, S. 500.

9) E. HEILNER, SEGALE, MANOILOFF, RAHEL HIRSCH und LESCHKE.

Ruheumsatzes bemerkt, allerdings insbesondere dann, wenn auch die Temperatur gleichzeitig gesteigert war[1]). Bei Hungerhunden steigt nach Serum- oder Milchinjektionen auch der Blutzucker an[2]). Was dabei eigentlich vorgeht, wissen wir nicht genau; vielleicht haben jene Autoren[3]) recht, welche meinen, es handle sich um die Wirkung autolytischer Organfermente, welche teilweise aus den Organen ins Blut ausgeschwemmt werden. Daß autolytische Vorgänge dabei eine Rolle spielen, unterliegt keinem Zweifel. Ich habe schon früher Gelegenheit gehabt (Vorl. 45, S. 58) auf die schönen Versuche von E. P. Pick und Hashimoto[4]) über den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Tiere hinzuweisen.

Anaphylaxie.

Wir gelangen damit in die Regionen der Anaphylaxie. Man versteht darunter jene Erscheinungen, die sich nach wiederholter parenteraler Zufuhr körperfremder Proteine geltend machen. Die unheimlichste, klassische Form ist der anaphylaktische Schock der Meerschweinchen, der ein entsprechend vorbehandeltes Tier innerhalb weniger Minuten zu töten vermag. Der Tod tritt unter den Erscheinungen von Lungenblähung und Dyspnoe, sowie tonisch-klonischen Krämpfen ein. Früher glaubte man an die Entstehung anaphylaktischer Gifte; davon ist man aber mehr und mehr abgekommen. Gegenwärtig glaubt man, dem verdienstvollen Frankfurter Forscher H. Sachs folgend, eher an Vorgänge physikalisch-chemischer Natur, die eine Schädigung der Zellen herbeiführen. Ob eine stürmische Bildung von Abwehrfermenten und ein dadurch bewirkter explosiver Eiweißabbau dabei eine wesentliche Rolle spielt, mag vorderhand dahingestellt bleiben. Daß der anaphylaktische Schock eine gewisse Ähnlichkeit mit der Peptonvergiftung aufweist (wie seinerzeit A. Biedl und R. Kraus hervorgehoben haben), soll nicht geleugnet werden. Es kommt dabei zu einer venösen Stase in der Leber[5]), welche (wie E. P. Pick und H. Mautner gezeigt haben) durch einen Gefäßkrampf bedingt ist. Dabei beobachtet man auch eine Blutdrucksenkung (infolge verminderten Blutzuflusses zum rechten Herzen), sowie eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes, welche gleichfalls auf eine Störung der Leberfunktion zurückzuführen ist. — Weitere Beobachtungen beziehen sich auf Änderungen des morphologischen Blutbildes, sowie auf Änderungen der Nervenerregbarkeit, insbesondere der Erregbarkeit des autonomen Nervensystems. Ich muß es mir hier versagen, auf diese merkwürdigen Dinge näher einzugehen. Ich verweise diesbezüglich auf die wertvolle Monographie von R. Dörr[6]), der sicherlich für einen der besten Kenner dieses Gebietes gelten muß.

Giftigkeit parenteral beigebrachter Proteine.

In bezug auf die Giftigkeit parenteral beigebrachter Proteine liegen zahlreiche Angaben vor, die sich auf die verschiedensten Proteine[7]) beziehen. So wirkt sogar arteigenes Serum giftig[8]), ebenso Blut; ein

---

[1]) A. Leimdörfer, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 133, S. 409. — Liebesny und Schwarz (Wiener physiol. Inst.) Wiener klin. Wochenschr. 1922, S. 879.

[2]) Gradinesco et Marcu, C. R. Soc. de biol. 1926, Vol. 96, p. 77.

[3]) Martin Jacoby, H. Guggenheimer.

[4]) Hashimoto und E. P. Pick, Arch. f. exper. Pathol. 1916. Bd. 76, S. 89.

[5]) Nach P. Junkersdorf (Pflügers Arch. 1921, Bd. 186 u. 187) ist nach sehr reichlicher Eiweißnahrung die Leber besonders empfindlich gegenüber Eiweißspaltungsprodukten. — Vgl. auch E. Rumpf, Zeitschr. f. Hyg. 1918, Bd. 21.

[6]) R. Dörr, Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume 1914—1921. Ergebn. d. Hyg. u. Bakter. 1922, Bd. 5, S. 73.

[7]) Tierische und pflanzliche Proteine, Albumosen und Peptone, Gelatosen, Nukleoalbumine, Histone, Protamine.

[8]) Henriques und Andersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 357 und 1914, Bd. 92, S. 194.

Teil der hier in Betracht kommenden Giftstoffe scheint erst bei der Gerinnung aufzutreten[1]). Bei einem Kalbe ist es allerdings einmal gelungen, 15 Tage hindurch langsam Rinderserum zu injizieren, ohne daß Vergiftungserscheinungen eingetreten wären (es wurde sogar eine positive Stickstoffbilanz erzielt). Während (s. u.) mit völlig (bis zu den Aminosäuren) abgebauten Proteinen bei permanent-intravenöser Injektion N-Gleichgewicht, ja sogar N-Ablagerung erzielt werden kann, tritt tödliche Vergiftung ein, wenn der Abbau bei den Albumosen und Peptonen stehen geblieben ist[2]).

ISAAK[3]) resümiert in bezug auf die parenterale Eiweißzufuhr für die Ernährung von Menschen, heute werde wohl kein Arzt wagen dürfen, einen Patienten auf parenteralem Wege mit Eiweiß zu ernähren, da die Gefahr schwerer Erkrankung, ja vielleicht sogar des Todes durch anaphylaktischen Schock nicht von der Hand zu weisen sei.

Ernährung mit hydrolytischen Eiweißspaltungsprodukten.

Eine größere praktische Bedeutung als der parenteralen Eiweißzufuhr könnte dagegen möglicherweise der parenteralen Zufuhr hydrolytischer Eiweißspaltungsprodukte beschieden sein. Aus den über diesen Gegenstand vorliegenden Untersuchungen von STOLTE, SALASKIN und KOWALEWSKI, ABDERHALDEN und seinen Mitarbeitern, denjenigen von WOHLGEMUTH, insbesondere aber auch aus den Untersuchungen aus Bottazzis Laboratorium geht mit Sicherheit hervor, daß in das Blut injizierte Aminosäuren nur zum geringeren Teile auf dem Nierenwege ausgeschieden werden, zum größeren Teile aber im Organismus verschwinden, und es liegt eigentlich kein Grund vor, weswegen ihnen nicht das Vermögen zukommen sollte, sich am Eiweißaufbau im Organismus zu beteiligen. Auch scheint es, daß man Aminosäuren in einer für den Stickstoffbedarf des Tieres sicher genügenden Menge direkt in die Venen eines Tieres einführen kann, ohne schwere Vergiftungserscheinungen befürchten zu müssen. HENRIQUEZ und ANDERSEN[4]) haben Ziegenböcke bis 20 Tage lang intravenös durch langsame Infusion von der Jugularis aus ernährt. Es gelangte Fleisch zur Anwendung, das durch die Kombination von Trypsin und Erepsin fast völlig verdaut worden war, unter Zusatz von Traubenzucker, Salzen und Natriumzitrat. Dabei konnten die Tiere nicht nur im N-Gleichgewichte erhalten werden, sondern sogar erhebliche N-Mengen ansetzen — sogar nach lokaler Exstirpation des Darmes, der also bei dem Vorgange sicherlich keine Rolle spielt[5]).

Parenterale Ernährung mit Zucker.

Was vermag nun die parenterale Ernährung mit Zucker zu leisten? Es liegt in dieser Hinsicht eine Reihe von sehr interessanten Beobachtungen vor, die W. KAUTSCH[6]) an 40 Menschen gesammelt hat. Es

---

1) Eine Bluttransfusion von Mensch zu Menschen soll ungefährlich sein, wenn das Blut in der gleichen Menge 5%iger Traubenzuckerlösung aufgefangen und mit etwas Natriumzitrat versetzt wird. Solches Blut, auch eine Mischung von verschiedenen Spendern, kann angeblich ohne Gefahr der Thrombenbildung intravenös injiziert werden (HUSTIN, Ann. Soc. Sciences méd. Bruxelles 1913, Vol. 72, p. 104).

2) HENRIQUES und ANDERSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 357 und 1914, Bd. 92, S. 194.

3) ISAAK l. c. S. 852.

4) HENRIQUE und ANDERSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88, S. 357 und 1914, Bd. 92, S. 194.

5) ABDERHALDENS Arbeiten über den Nachweis eiweiß- und peptonspaltender Fermente nach parenteraler Zufuhr von artfremden und blutfremden Proteinen und Peptonen finden sich in ABDERHALDENS Synthese der Zellbausteine (Berlin, J. Springer, 1912, S. 119—120) zusammengestellt.

6) W. KAUTSCH (Augusta-Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg), Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 8.

scheint, daß subkutane Traubenzuckerinjektionen bis zu 5% sehr gut vertragen werden; stärkere Lösungen wirken schmerzhaft. Ebenso werden intravenöse Infusionen von 1000 ccm einer 5—7%igen Traubenzuckerlösung ausgezeichnet vertragen; dabei erscheint nur ein geringer Bruchteil des einverleibten Zuckers im Harne. Je elender der Ernährungszustand ist, desto mehr Zucker scheint vertragen zu werden. Eine Frau mit Sepsis puerperalis, peritonealen Erscheinungen, Erbrechen und Durchfällen bekam 6 Tage hintereinander bis zu 2 Litern Zuckerlösung im Tage, deren Konzentration allmählich bis zu 9% gesteigert wurde; es gelang, sie zu retten. KAUTSCH schlug vor, die intravenöse Traubenzuckerernährung auch bei schwerem Erbrechen Hysterischer, bei der Hyperemesis gravidarum, bei schweren Magen- und Darmkatarrhen, sowie bei der Cholera zu versuchen. Intraperitoneale Injektionen einer 5%igen Traubenzuckerlösung bewirken nach A. SCHMIDT beim Menschen schon eine beträchtliche peritoneale Reizung[1]).

Man dachte früher, daß der Rohrzucker bei parenteraler Zufuhr vollständig in den Harn übergeht; doch trifft auch dies nach Untersuchungen von E. HEILNER[2]) und L. B. MENDEL[3]) keineswegs zu. So wird, wenn 1—2 g pro Kilo Körpergewicht Katzen oder Hunden intravenös, bzw. intraperitoneal injiziert werden, nur 65% davon im Harne ausgeschieden. Wie schon erwähnt, muß man eine fermentative Spaltung des Disaccharides im Blute (und zwar vielleicht durch ein ad hoc gebildetes Schutzferment) annehmen. Nach parenteraler Einverleibung von Glykogen kann ein dem Achroodextrin ähnlicher Körper in den Harn übergehen[4]). Lösliche Stärke erscheint nach schneller intravenöser Injektion im Harne, nach langsamer dagegen nicht; offenbar fällt auch sie im Blute einer Verzuckerung anheim[5]).

Parenterale Ernährung mit Fett.

Wie steht es schließlich mit der parenteralen Ernährung durch Fett?

Ich habe schon bei Besprechung des Fettstoffwechsels erwähnt, daß die seinerzeit von LEUBE empfohlene subkutane Fetternährung sich in der Praxis nicht bewährt hat und nicht bewähren konnte, da es sich herausgestellt hat, daß Olivenöl in Tropfenform beigebracht, aus dem subkutanen Gewebe nur äußerst langsam resorbiert wird, derart, daß nur wenige Gramme im Tage zur Aufsaugung gelangen[6]). Es scheint aber, daß diese Mißerfolge doch nur durch die unzweckmäßige Applikationsform verursacht waren. So geht die Resorption intraperitoneal injizierten Fettes bei Menschen und Tieren sehr rasch vor sich, wobei zu bemerken ist, daß die Ölinjektionen weniger reizend wirken, als Zucker- oder Eiweißlösungen[7]). Jedoch auch aus dem subkutanen Gewebe erfolgt die Resorption von Öl, wenn es mit Lezithin und Wasser in eine Emulsion

---

1) A. SCHMIDT und H. MEYER (Dresden), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 85, S. 119.

2) E. HEILNER (Labor. O. Frank, München), Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 56, S. 75.

3) L. B. MENDEL und J. J. KLEINER (Yale Univ. New-Haven), Amer. Journ. of Physiol. 1910, Vol. 26, p. 396.

4) L. B. MENDEL und P. H. MITCHELL (Yale Univ. New-Haven), Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 14, p. 239.

5) F. VERZÁR (Labor. Tangl), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 66.

6) H. WINTERNITZ, Zeitschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 50, S. 80. — YANDELL HENDERSON und E. F. CROFUTT, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 14, p. 193. — E. HEILNER, Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 54, S. 54.

7) A. SCHMIDT und H. MEYER, l. c.

verwandelt wird, angeblich so schnell, daß der Organismus unter Umständen die Hälfte bis dreiviertel seines Kalorienbedarfes auf diesem Wege decken kann[1]). Ich glaube, daß die praktische Medizin der Zukunft mit diesen bisher wenig beachteten Dingen zu rechnen haben wird.

Perkutane Ernährung.

Recht interessant sind neue Versuche einer perkutanen Ernährung. Ein Präparat[2]) das 50% Fett, 36% Kohlehydrat und 5% Eiweiß enthielt, wurde auf die ganze Hautfläche eingerieben und verschwand dabei anscheinend: Bei Hunden wurde ein Anstieg des Blutzuckers und Blutfettes festgestellt. Bei Menschen im Stickstoffgleichgewichte erschien die Hauptmenge des eingeführten Stickstoffes innerhalb 3 Tagen im Harne. Es soll angeblich gelingen, einem Menschen mit 200 g des Präparates 1300 Kalorien durch die Haut beizubringen. Falls sich dies bestätigt, wäre das als ein schöner, praktischer Erfolg zu begrüßen.

Ausfallserscheinungen, bedingt durch Mangel an anorganischen Nahrungsbestandteilen.

Kochsalzmangel.

Die Frage, mit welchen Ausfallserscheinungen der Organismus auf Kochsalzmangel zu reagieren pflegt, ist von G. von Bunge in Basel systematisch untersucht worden — einem Manne, dessen Namen ich nicht ohne tiefe Dankbarkeit auszusprechen vermag. War es doch sein prächtiges (der jungen Generation schon fremd gewordenes) Lehrbuch, das einst in fernen Jugendtagen die Begeisterung für die physiologische Chemie in mir zuerst wachgerufen hat. Bunge hat — ich kann hier wohl nichts Besseres tun, als der Darstellung seines erfolgreichen Schülers und Mitarbeiters E. Abderhalden[3]) zu folgen — darauf hingewiesen, daß das Kochsalzbedürfnis der Fleischfresser viel geringer ist, als dasjenige der Pflanzenfresser. Viele Wiederkäuer haben ein großes Verlangen nach Kochsalz (das aber z. B. bei Kaninchen und Hasen vermißt wird). Die Landbevölkerung in Frankreich, die vorwiegend vegetarisch lebt, verbrauchte seinerzeit pro Kopf dreimal mehr Kochsalz als die Stadtbevölkerung. Der Polarforscher Nansen hat auf seinen Reisen nur dann ein ausgesprochenes Kochsalzbedürfnis empfunden, wenn er ausschließlich von Pflanzennahrung lebte. Für manche Negerstämme Zentralafrikas bedeutet das Kochsalz Geldeswert und Währungseinheit; sie helfen dem Mangel daran vielfach mit Hilfe von Pflanzenaschen nach. Doch überwiegen in der Mehrzahl derselben die Kaliumsalze ganz bedeutend über die Natriumsalze. Manche Negerstämme allerdings bevorzugen mit Hilfe eines ganz unbegreiflichen Instinktes gerade solche Pflanzenarten (Salsolaceen, Chenopodiaceen), bei denen ausnahmsweise das Kochsalz überwiegt. Bunge hat in Selbstversuchen festgestellt, daß er nach reichlicher Zufuhr von Kaliumsalzen Kochsalz mit dem Harn eingebüßt hat und so den Eindruck erhalten, daß sich im Organismus ein Gleichgewicht zwischen Kalium und Natrium einzustellen pflegt[4]).

Karl Landsteiner (1892) hat junge Kaninchen einerseits mit kaliumarmer Milch, andererseits mit kaliumreichem Heu gefüttert: nach mehreren Monaten war die Relation

---

[1]) L. H. Mills, Arch. int. Med. 1911, Bd. 7, S. 694, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1911, Nr. 2902.

[2]) Dinutron (Chinoin-Sanabo), K. Steyskal (Wien), Wiener med. Wochenschr. 1927, Nr. 40.

[3]) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 1923, 5. Aufl., S. 65—69.

[4]) Zusatz von Kaliumzitrat zum Futter wachsender Ferkel übt eine deprimierende Wirkung auf die Ausscheidung von N, P und Ca aus. (Richards, Godden, Husband, Biochem. Journ. 1927, Vol. 21, p. 971.)

K/Na im Blut bei beiderlei Tieren dieselbe geblieben. Es mag dahingestellt bleiben, inwieweit etwa die Regulierung durch Retention in den Organen oder durch Ausscheidung in den Darm erzielt worden ist. Aus Versuchen von OSBORNE und MENDEL [1] geht hervor, daß selbst minimale Kochsalzmengen in der Nahrung (0,04%) genügten, um das Wachstum von jungen Ratten zu ermöglichen, während Kalk- oder Phosphormangel sofort die Wachstumkurven herunterdrückten.

Das Erdessen (die Geophagie), welches bei manchen Naturvölkern, insbesondere in Afrika, Südamerika und der Südsee, üblich ist, scheint mit dem Salzhunger zusammenzuhängen [2].

J. LOEB hat interessanter Weise 5 Generationen von Bananenfliegen auf einem Substrate kultiviert, in dem Natrium und Kalzium vollständig fehlten [3].

Daß der erwachsene Mensch Salzmangel (NaCl und KCl) lange zu ertragen vermag, erweist ein 11tägiger Selbstversuch von THIELMANN, wobei das N-Gleichgewicht keine Störung erfahren hat. Erst gegen das Ende des Versuches fühlte sich die Versuchsperson geistig und körperlich abgespannt und es stellte sich Brechneigung ein [4].

Dagegen sind menschliche Säuglinge schon gegen geringe Unterschiede im Salzgehalte der Nahrung sehr empfindlich. Solche können starke Gewichtsschwankungen hervorrufen, die offenbar auf einer Änderung des Quellungszustandes der Gewebe beruhen. Säuglinge, die übermäßig lang ausschließlich an der Brust oder einseitig mit Kuhmilch genährt worden sind, oder zu viel Mehl erhalten haben (»Mehlnährschäden«, s. u. Vorl. 70), werden nach RICHARD LEDERER [5] hydrämisch und es wird zuviel Wasser in ihrem Körper (offenbar als Quellungswasser) zurückgehalten. Zweckmäßige Ernährung bewirkt dann eine Entwässerung. Kinder mit »Mehlnährschäden« befinden sich (nach KELLER) im Zustande des Chlorhungers und scheiden selbst bei chlorreicher Nahrung einen fast chlorfreien Harn ab [6].

Die Folgen kalkarmer Ernährung und künstlicher Kalkentziehung sind schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 24, S. 331—333) abgehandelt worden.

Eisenmangel in der Nahrung.

Die Gesamtmenge des im menschlichen Organismus enthaltenen Eisens ist von BUNGE auf 2,4—3,2 g geschätzt worden, wovon etwa 85% auf das Bluthämoglobin entfallen. F. HOFMEISTER hat berechnet, daß täglich durch Zugrundegehen roter Blutscheiben etwa 0,04—0,05 g Eisen aus dem Hämoglobin abgespalten werden. Davon gelangt nur etwa 0,001 g im Harne und höchstens 0,008 g im Stuhle zur Ausscheidung. Die Hauptmenge jedoch gelangt im Stoffwechsel, vermutlich zum Neuaufbau von Hämoglobin, wieder zur Verwendung. Zahlreiche Versuche mit eisenarmer Ernährung haben zu einer Verminderung des Hämoglobins, zunächst meist ohne Absinken der Blutkörperzahl und zur Vermehrung der weißen Blutelemente geführt, sowie zu einer Verminderung des Eisenbestandes in Leber und Milz. Dort wo bei erwachsenen Tieren die Veränderungen nicht deutlich waren, machten sie sich bei weiteren Generationen doch stets geltend [7].

---

[1] TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL (New Haven), Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 34, p. 131.
[2] L. KÜLZ, Naturwiss. 1919, Bd. 17, S. 675.
[3] Es enthielt Zucker, Ammoniumtartrat, Zitronensäure, saures Kaliumphosphat und Magnesiumsulfat. (J. LOEB, Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 23, p. 431.)
[4] F. THIELMANN (med. Klin. Heidelberg), Arch. f. exper. Path. 1926, Bd. 116, S. 216.
[5] R. LEDERER (Wien), Zeitschr. f. Kinderheilk. 1914, Bd. 10, S. 365.
[6] Ältere **Literatur:** H. ARON, Handb. d. Biochem. 1913, Ergänzungsband S. 660.
[7] Arbeiten von COPPOLA, HALL, BUNGE mit ABDERHALDEN und HÄUSERMANN. M. B. SCHMIDT. **Literatur** bei F. HOFMEISTER, Ergebn. d. Physiol. 1918, Bd. 16, S. 36—39.

Einseitige Ernährung. Unvollständige Proteine.[1])

Die Erfahrungen über die Nachteile einer allzu einseitigen Ernährung reichen weit zurück in jene Zeit hinein, wo man noch nichts von Vitaminen (s. u. Vorl. 70) wußte und müssen an der Hand der Lehre von den »Ergänzungsstoffen« der Ernährung revidiert werden. Wir werden uns hier mit einigen wenigen Beispielen begnügen dürfen.

Einseitige Ernährung.

Wurden Kaninchen ausschließlich mit Hafer gefüttert, so gingen sie nach einiger Zeit unter hochgradiger Abmagerung zugrunde. Wurde aber Natriumbicarbonat der Nahrung beigegeben, so blieben die Tiere bei guter Gesundheit. Es ist dies so gedeutet worden, daß es sich um eine richtige Säurevergiftung handelt, indem die im Hafer enthaltenen basischen Mineralstoffe zur Neutralisation der Säuren, insbesondere der Schwefelsäure und Phosphorsäure, nicht ausreichen, die bei Oxydation der Proteine auftreten[2]).

Man hat ferner die schädliche Wirkung einer einseitigen Fütterung von Schweinen mit Mais und Zerealienkörnern festgestellt. Schweine bleiben bei ausschließlicher Maisfütterung im Wachstum zurück. Sie zeigen dagegen ein fast normales Wachstum, wenn man durch Zugabe eines Salzgemisches den Mineralstoffgehalt des Futters der Milch qualitativ angleicht. Es spricht dies gegen die Auffassung, daß die Qualität der Proteine hier das ausschlaggebende Moment sei. Wurden Weizenkörner allein verfüttert, so erschien das Wachstum gleichfalls geschädigt. Wurde außer den nötigen Mineralstoffen auch noch etwas Butterfett oder Milch oder Eigelb hinzugefügt, so erwies sich die Nahrung viel bekömmlicher. Wir werden, nach dem was wir heute wissen, nicht zögern, im letzteren Falle eine Vitaminwirkung anzunehmen[3]).

Andere Beobachter wiederum sahen die ungünstige Wirkung ausschließlicher Maisfütterung bei Schweinen durch Zugabe von Magermilch und allerhand Schlachtabfällen aufgehoben und haben diesen Effekt auf den Kalkgehalt dieser Stoffe bezogen[4]). Es schien dies insofern berechtigt, als Kalkzugabe zu einer Grundration von Mais bei trächtigen Jungsäuen die Folge hatte, daß die geworfenen Ferkel größer, starkknochiger und kräftiger wurden. (Vgl. auch Vorl. 24.) Noch besser aber wirkte die Zugabe von Blutalbumin (Blutmehl), was auch wiederum auf dessen Gehalt an gebundenen Kalk bezogen worden ist[5]).

ABDERHALDEN hat bereits vor drei Jahrzehnten Versuche über die einseitige Ernährung von Ratten in Angriff genommen. Er berichtet darüber folgendes[6]): »Erwachsene Ratten zeigten bei ausschließlicher Ernährung mit Reis und Mais während einer ganzen Reihe von Wochen annähernd Gewichtskonstanz. Nur am Aussehen des Felles — es wurde struppig und lichtete sich — und ferner an auftretenden Auswüchsen an den Ohren, der Nase und dem Schwanz ließ sich erkennen, daß die Nahrung offenbar nicht genügte. Besonders deutlich wurde jedoch die unzureichende Ernährung sichtbar, als die Gewichtsvermehrung der Nachkommen verfolgt wurde. Während normalerweise albinotische Ratten das Anfangsgewicht in 6—8 Tagen verdoppeln, war das bei den von Muttertieren, die mit Reis oder Mais ernährt worden waren, abstammenden Jungen nicht der Fall. Sie zeigten in den ersten Tagen meist eine fast normale Gewichtszunahme. Bald verlangsamte sie sich jedoch erheblich und schließlich trat Stillstand im Wachstum ein. Die Jungen gingen regelmäßig zugrunde.«

Derartige Beobachtungen leiten uns zum Problem der »unvollständigen Proteine« hinüber.

Forschungen von OSBORNE und MENDEL.

---

1) Literatur: H. ARON und R. GRALKA, Methodik systematischer Fütterungsversuche mit künstlich zusammengesetzten Nahrungsgemengen. Abderhaldens biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 9, Lieferung 29.

2) A. MORGEN und C. BEGER (Hohenheim), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, Bd. 94, S. 325.

3) E. B. HART and E. V. MC COLLUM, Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 19, p. 37.

4) FRITZ, MORGAN and RHUE, Ohio Stat. Bull. 283, p. 11 (Jahresber. f. Tierchem. 1915, Bd. 45, S. 377).

5) EVVART and DOX, Amer. Journ. of Phys. 1915, Vol. 34, p. 312.

6) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chemie. 3. Aufl. 1915, S. 1456.

Schon in der vorigen Vorlesung ist das Problem der verschiedenen physiologischen Wertigkeit verschiedener Proteine eingehend erörtert worden. Wir haben gehört, daß THOMAS B. OSBORNES und LAFAYETTE B. MENDELS bahnbrechende Arbeiten gelehrt haben, daß der Organismus anscheinend nicht imstande ist, die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles aus eigener Kraft aufzubauen (»Zyklopoiese«). Jedoch auch bezüglich mancher aliphatischen Bausteine, wie des Lysins und des Zystins, erscheint dieses Vermögen sehr fraglich[1]. Die Methode, das Wachstum junger weißer Ratten zu studieren, die mit einem Gemenge von enteiweißter Milch, Zucker, Stärke, gereinigten Fetten und ausgewählten Eiweißstoffen gefüttert worden sind, hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen. Mit reichlichem Kasein gefütterte Ratten zeigten ein normales Wachstum, trotzdem ein wichtiger Bestandteil des Eiweißmoleküles, das Glykokoll, darin fehlt. Offenbar vermag also der Organismus das Glykokoll aus eigener Kraft aufzubauen, wie dies ja auch aus Versuchen über Hippursäure-Synthese im Tierkörper bei Überschwemmung mit Benzoesäure mit Sicherheit hervorgeht (s. Vorl. 47, S. 84—85). Für den schwefelhaltigen Bestandteil des Eiweißmoleküles, das Zystin, gilt nicht das Gleiche. So sieht man denn das normale Wachstum der Ratten verzögert, wenn die Kaseinration allzusehr eingeschränkt wird; Zugabe von Zystin kann sie wieder in Gang bringen. Sehr bedeutungsvoll ist offenbar auch der Gehalt der Proteine an Lysin (Diaminokapronsäure s. Vorl. 2, S. 19). Man kann durch das tryptophan- und lysinfreie Zein (aus Mais) Ratten am Leben erhalten, wenn man das Zein durch Zugabe von Tryptophan[2] ergänzt. Wachstum junger Ratten wird aber erst dann erzielt, wenn man außer Tryptophan auch noch Lysin hinzufügt. — Während bei salzarmer Kost Niere und Leber von Ratten eine Vergrößerung erfahren und bei eiweißarmer Kost Leber und Herz auffallend groß erschienen, waren bei an Lysin armer Kost (Gliadin) die Hoden auffallend groß[3].

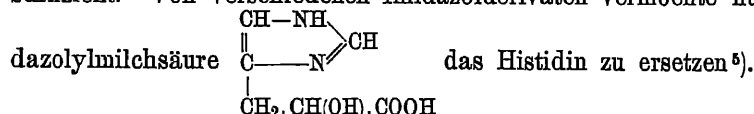
Weitere Versuche über unvollständige Proteine.

In Übereinstimmung mit den Resultaten der amerikanischen Forscher fand ABDERHALDEN, daß bei Ratten mit vollständig abgebautem glykokollfreien Kasein Stickstoffgleichgewicht erzielt werden kann. Wurde aber aus dem Gemisch das Tryptophan entfernt, so wurde die N-Bilanz alsbald negativ. Auch der Wegfall von Phenylalanin und in noch höherem Grade derjenige von Tyrosin macht sich in der N-Bilanz bemerkbar. Der Organismus ist also offenbar auch auf die Beistellung homozyklischer Verbindungen angewiesen[4].

Auch das Histidin vermag der Organismus anscheinend nicht ohne weiteres zu synthetisieren. Wurde aus hydrolysiertem Kasein das Histidin (durch Silberbarytfällung) beseitigt, so erscheint das Nahrungsgemisch insuffizient. Von verschiedenen Imidazolderivaten vermochte nur die Imidazolylmilchsäure

```
CH—NH\
||     >CH
C——N//
|
CH2.CH(OH).COOH
```

das Histidin zu ersetzen[5].

---

[1] Vgl. das Sammelreferat von L. B. MENDEL, Ergebnisse der Physiol. 1916, Bd. 15, S. 102—184 und spätere Arbeiten im Journ. of biol. Chem.

[2] Vgl. auch H. H. MITCHELL, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 16.

[3] WINTERS, SMITH und L. B. MENDEL, Amer. Journ. of Physiol. 1927, Vol. 80, p. 576.

[4] E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1915, Bd. 96, S. 1.

[5] COX and ROSE, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 68, p. 781.

Bohnen sind für Ratten kein vollwertiges Nahrungsmittel, da das darin enthaltene Globulin (Phaseolin) allzu zystinarm ist; durch Zystinzusatz wird es vollwertig[1]). Auch das Globulin der Erdnuß, das Arachin, genügt nicht für ein gutes Wachstum junger Ratten; eine Zulage von Gelatine (die zwar prolinreich, aber frei von Tyrosin und Tryptophan ist) genügt nicht; wirksamer ist eine Zulage von Laktalbumin; noch besser ist der Effekt, wenn überdies Zystin und Tyrosin hinzugefügt wird[2]). Knochenleim ist, wie längst bekannt, ein ungenügendes Futtermittel; er kann aber durch Zusatz zystin- und tyrosinreicher Hornhydralysate ergänzt werden[3]).

Feines weißes Mehl enthält als Eiweiß hauptsächlich das Gliadin, welches unvollständig, weil frei von Lysin, ist. Es hat sich nun herausgestellt, daß große Mengen (etwa 80 g) von Weizeneiweiß erforderlich sind, um einen Erwachsenen ins N-Gleichgewicht zu bringen. In den Bäckereien Amerikas wird Magermilch in größtem Maßstabe verbraucht. Die Milchproteine haben die Eigenschaft, das Gliadin besonders glücklich zu ergänzen; (enthält doch das Kasein ungefähr 6 % Lysin). Ein kleiner Zusatz von Trockenmilch genügt[4]), um nunmehr mit 33 g (statt mit 80) eines solchen Broteiweißgemenges den Tagesbedarf eines Menschen zu decken[5]). — Die auf Grund von Mäuseversuchen gebildete Meinung[6]), das Lysin sei ziemlich belanglos, hat sich als irrig erwiesen. Bei Ratten ist lokale Gangrän nach lysinarmer Fütterung beobachtet worden[7]).

Tryptophanbilanzversuche

Ich habe gemeinsam mit FRITZ LIEBEN[8]) Tryptophanbilanzversuche an jungen wachsenden Albinoratten in der Weise ausgeführt, daß ihnen (analog dem Vorgange von TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL) genau bekannte Mengen eines aus Hefe (bzw. Fleisch oder Trockenmilch), Stärke, Butter, Speck und anorganischen Salzen bereiteten Nahrungsgemisches zugeführt wurden. Die so im Laufe eines halben Jahres zugeführte Tryptophanmenge, auf kolorimetrischem Wege nach dem Voisenet-Verfahren (s. Vorl. 3, S. 33) ermittelt, wurde am Schlusse des Versuches mit dem Tryptophangehalte im Körper der Ratten verglichen. Indem das tryptophanhaltige Eiweiß schrittweise durch gleiche Mengen von tryptophanfreiem Eiweiß (Gelatine unter Zugabe von etwas Tyrosin und Zystin) ersetzt worden war, konnte festgestellt werden, wie weit die Tryptophanzufuhr eingeschränkt werden kann, ohne daß das Wachstum der Tiere zum Stillstand gelangt. Es hat sich so herausgestellt, daß von dem mit der Nahrung zugeführten Tryptophan nur ein sehr geringer Bruchteil (3—8 %) der Leibessubstanz der Ratten einverleibt worden, weitaus die Hauptmenge aber (92—97 %) der Zerstörung anheimgefallen war. Die Versuche stehen sonach mit der Auffassung der amerikanischen Forscher über das Problem der »Zyklopoiese« im Einklang: Der tierische Organismus vermag seinen Bedarf an gewissen, in letzter Linie dem Pflanzenreiche entstammenden Komplexen vollauf aus der Nahrung zu decken und ist nicht darauf angewiesen, derartige Ringe selbst aufzubauen. Der minimale Tryptophanbedarf einer wachsenden Ratte kann mit 0,07—0,13 g pro Tag und Kilo Körpergewicht bewertet werden. Dieser übertrifft den minimalen Trytophanbedarf (pro Tag und Kilo) eines menschlichen Säuglings etwa um das doppelte, denjenigen eines erwachsenen Menschen um das drei- bis sechsfache.

---

1) C. O. JOHNS und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 1920, Vol. 41.
2) BARNETT SURE, Ebenda 1920, Vol. 43.
3) N. ZUNTZ und R. v. D. HEIDE, Mitt. d. d. landwirtsch. Ges. 32, 33, Jahresber. f. Tierchem. 1918, Bd. 48, S. 355.
4) Nach SHERMAN.
5) K. THOMAS (Antrittsrede in Leipzig), Zeitschr. f. angew. Chem. 1921, Bd. 34.
6) GEILING (Urbana), Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 31.
7) O. H. SMITH and BOGIN (Yale, New Haven), Amer. Journ. of Pathol. Vol. 3, p. 67, Ronas Ber. 1927, Bd. 41, S. 194.
8) O. FÜRTH und FR. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 132, S. 325.

Nach Versuchen aus dem Laboratorium von HOPKINS verlieren tryptophanfrei ernährte Ratten an Gewicht und ihr Fell wird struppig. Der optimale Tryptophangehalt einer synthetischen Nahrung war 0,5—2%. Ein Zuviel schien schädlich[1]).

Wie wir bereits bei früherer Gelegenheit (Vorl. 49, S. 47) gehört haben, geht aus ABDERHALDENS Forschungen mit Sicherheit hervor, daß man Tiere mit einem Gemenge der hydrolytischen Spaltungsprodukte der einfachen Nährstoffe, nämlich mit einem Gemenge einfacher Zucker, hoher Fettsäuren, Aminosäuren und Salze, tatsächlich unter Umständen ernähren kann. Es ist also jedes weitere Kopfzerbrechen in dieser Richtung überflüssig. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß eine derartige künstliche Nahrung der natürlichen durchaus gleichwertig ist. Tatsächlich ist dies auch durchaus nicht der Fall. Um ganz vollwertig zu sein, müssen gewisse Ergänzungsstoffe oder Vitamine in der Nahrung enthalten sein, die uns in der nächsten Vorlesung beschäftigen sollen.

Ernährung der Eskimos.

Als ein besonders lehrreiches Beispiel einseitiger Ernährung möchte ich schließlich diejenige der Eskimos erwähnen. Diese sind — vielleicht als das einzige Volk auf Erden — fast reine Fleischfresser. Entgegen vielen älteren Angaben ist ihr Fettkonsum tatsächlich relativ klein. Sie leben hauptsächlich vom Fleische von Walrossen, Seehunden, Renntieren, Bisamochsen, Polarhasen, Eisbären, Schneehühnern, Wildgänsen, Wildenten und Fischen, das sie — wohlgemerkt — roh zu verzehren pflegen. Die Kinder der Eskimos werden bis zum 4. oder 6. Jahre gesäugt, bis sie imstande sind, rohes Fleisch zu beißen. Interessant ist nun folgendes: Gefäß- und Nierenkrankheiten scheinen bei diesem Volke nicht häufiger zu sein als bei anderen Menschen, Skorbut aber und Rachitis sind unbekannt. In Labrador dagegen, wo sehr viel Zeralien, Konserven (aber keine Gemüse) gegessen werden, gibt es sehr viel Skorbut und Rachitis[2]).

---

1) C. HICKS, Australian Journ. of Biol. 1926, Vol. 3, p. 193.
2) TH. WILLIAMS, Journ. of the Amer. med. Assoc. 1927, Vol. 88, p. 1559.

LXX. Vorlesung.

Vitamine und Avitaminosen.

Die Lehre von den »Vitaminen« (der Ausdruck ist 1912 von C. FUNK vorgeschlagen worden) oder den accessorischen Nährstoffen (»accessory food stuffs« nach F. G. HOPKINS 1912) ist einer der jüngsten, üppig blühenden Zweige am Baume der biochemischen Wissenschaft. Zwar schon lange geahnt, aber seit weniger als zwei Jahrzehnten wirklich in ihrer Bedeutung erkannt und noch vor zehn Jahren in ihrer Existenz bestritten, sind die Vitamine in den letzten Jahren zu großem Ansehen gelangt. Die Summe der Veröffentlichungen auf diesem Gebiet überragt, was Massenproduktion betrifft, wohl alles, was auf dem Gesamtgebiete des menschlichen Wissens jemals zutage gefördert worden ist. Das neueste einschlägige, von RAGNAR BERG verfaßte Buch[1]) über Vitamine umfaßt in seinem Literaturregister die bisher unerhörte Zahl von 3450 einzelnen Publikationen, von denen etwa 3000 dem letzten Jahrzehnt angehören; und man müßte an der physischen Möglichkeit eines Überblickes schlechtweg verzweifeln, wenn nicht durch eine große Anzahl von wertvollen Monographien die Sichtung des Materials wesentlich erleichtert würde. Daß ich hier im Rahmen einer Vorlesung kaum mehr als einen flüchtigen Überblick jener Tatsachen zu bieten vermag, die gerade mir am interessantesten erscheinen, liegt auf der Hand. Es berührt mich eigentümlich, wenn ich mich daran erinnere, wie während des Tobens des Weltkrieges pessimistische Propheten verkündeten, die Erschöpfung der ausgebluteten Menschheit werde die Fortschritte der Wissenschaft für kommende Jahrzehnte lahmlegen. Statt dessen ist ein Aufschwung der Wissenschaften zu verzeichnen, der vielleicht in der Geschichte der Menschheit ohne Beispiel ist[2]).

Ich vermag hier den Wunsch nicht zu unterdrücken, daß ebenso wie das vergangene Jahrzehnt das Menschengeschlecht wesentlich in bezug auf die Erkenntnis jener Vitamine bereichert hat, die für sein physisches Wohlergehen unentbehrlich sind, das kommende Jahrzehnt in

---

[1]) RAGNAR BERG. Die Vitamine. 2. Aufl. Hirzel 1927. 714. — Ich habe mich in bezug auf die Gruppierung der Materie vielfach an BERGs Einteilung gehalten!

[2]) **Literatur über Vitamine:** C. FUNK (London), Ergebn. d. Physiol. 1913, Bd. 13, S. 124—201. — F. RÖHMANN, Künstl. Ernährung u. Vitamine. Biochemie in Einzeldarst., Bornträger 1919. — Report of the Medical Research Committee 1919, Nr. 38. — F. HOFMEISTER, Ergebn. d. Physiol. 1918, Bd. 16, S. 510—589 und 1923, Bd. 22, S. 32—38. — B. SJOLLEMA, Ebenda 1922, Bd. 20, S. 207—406. — C. FUNK, Die Vitamine. 3. Aufl. München 1924. — H. C. SHERMAN and G. L. SMITH, The Vitamins. New York 1922. — Mc COLLUM, The newer knowledge of nutrition. 2. Aufl. New York 1922. — H. ARON und R. GRALKA, Handb. d. Biochemie 1924, Bd. 6, S. 345—420; Abderhaldens Arbeitsmeth. 1921, Abt. IV, Teil 9, S. 145—194. — R. H. A. PLIMMER, The Practitioner 1925. — E GELLHORN, Neuere Ergebn. d. Physiol. F. C. W. Vogel 1926, S. 174—193. — W. STEPP, Z. f. ärztl. Fortbild. 1926, Nr. 22; Naturwiss. 1926, H. 48/49. — A. FRANK, Med. Klin. 1926, Nr. 42. — W. KNÖPFELMACHER, Wiener Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 2.

gleichem Maße der Erkenntnis jener seelischen Vitamine zugute kommen möge, die erforderlich sind, damit die Völker von den Krankheiten des Hasses, der Selbstsucht, des Neides und des Wahnes genesen, die wohl mehr der Übel schaffen als Beriberi, Skorbut, Rachitis und Pellagra zusammengenommen.

Nachdem ich mir nun auch diesen frommen Wunsch von der Seele geredet habe, ist es aber Zeit, daß wir uns dem Gegenstande der heutigen Vorlesung ernstlich zuwenden.

Das antineuritische Vitamin B[1]).

Beriberi. Die Erkenntnis, daß es so etwas wie Vitamine gibt, ist wohl zuerst im fernen Osten gedämmert. Es gibt dort eine eigenartige, mit polyneuritischen Symptomen einhergehende Erkrankung, die in Niederländisch-Indien »Beriberi«, in Japan »Kakke« genannt wird. Es war nun den Ärzten aufgefallen, daß diese Krankheit unter den ärmsten Bevölkerungsschichten auftritt, deren Nahrung hauptsächlich aus »poliertem Reis« besteht, d. h. solchem Reis, der durch einen Schälprozeß gänzlich der Samenhaut (des »Silberhäutchens«) beraubt worden ist. Angeregt durch Beobachtungen an Gefangenen in Java hat der Leiter eines dortigen Krankenhauses, EIJKMANN, im Jahre 1889 das Studium dieser merkwürdigen Krankheit in Angriff genommen. Es ist ihm dann gelungen, durch Fütterung von Hühnern mit poliertem Reis eine multiple Neuritis (Polyneuritis gallinarum) künstlich zu erzeugen und den heilenden Effekt der Silberhäutchen und frischen Gemüses darzutun. So war eine experimentelle Basis gewonnen und man ist auf diesem Wege zur Erkenntnis der Existenz eines antineuritischen, wasserlöslichen Vitamins gelangt, das gegenwärtig als »Vitamin B« bezeichnet wird. Es ist auch vielfach gelungen, bei verschiedenen Tierarten durch den Mangel an diesem Vitamin polyneuritische Krankheiten zu erzeugen. Die Ätiologie der Beriberi-Erkrankung ist freilich auch heute noch nicht völlig geklärt. Auf Grund von in Ostasien gesammelten Erfahrungen ist man zu der Ansicht gelangt, daß Vitaminmangel allein schwerlich für die Beriberi verantwortlich zu machen ist, sondern daß auch noch andere lokale Faktoren daneben eine Rolle spielen dürften[2]); mag sein, daß auch die Darmflora beteiligt ist.

Was die Verbreitung des Vitamins B betrifft, findet es sich reichlich in grünen Pflanzenteilen, in Früchten und in Samenhäuten; im Sameninnern, in Knollen und Wurzeln ist dagegen wenig davon vorhanden. Im Gegensatz zum Antiskorbut-Vitamin fehlt es im Zitronensaft und im Gegensatz zu den fettlöslichen Vitaminen auch im Lebertran. Dagegen findet es sich in der Milch, in frischem Fleisch und in parenchymatösen Organen. Während des Krieges ist Beriberi bei den englischen Truppen in Mesopotamien aufgetreten, trotzdem sie reichlich mit Fleischkonserven[3]) und feinstem Weißbrote versehen waren. Man hat Beriberi auch bei gemischter Diät auftreten gesehen, wenn die Nahrungsmittel durch langdauerndes Erhitzen geschädigt worden waren. Der relative Gehalt an antineuritischem

---

[1]) **Literatur:** G. GRIJNS, Geschichte der Erkennung der Beriberi als Avitaminose. Fortschr. d. naturw. Forschung, herausg. von E. Abderhalden, Nr. 7, H. 1. Urban & Schwarzenberg, 1927.

[2]) MC CARRIZOR, GRÄFF.

[3]) ABDERHALDEN (1922) vermochte Tauben monatelang mit Fleisch zu füttern. Andauernde Fütterung mit Fleisch, das sehr lange Zeit gekocht worden war, erwies sich schädlich (HOLST und FRÖHLICH).

Vitamin ist geschätzt worden: Reiskeime 250, Weizenkeimlinge 100, Ochsenleber 50, Ochsenmuskeln 11, Kartoffeln 4[1]).

Folgen des Mangels an Vitamin B.

Wir wenden uns nunmehr der Betrachtung der Folgeerscheinungen des Mangels an Vitamin B bei Menschen und Tieren zu.

Oft, aber nicht immer[2]), stehen die polyneuritischen Symptome im Vordergrund: Bei Menschen beobachtet man Paresen; dieselben fangen gewöhnlich an den Zehen an und wandern dann nach oben. Dann erst werden die oberen Extremitäten befallen, von den Fingerspitzen anfangend, zentripetal fortschreitend. Außerdem Hyper- und Parästhesien, Fehlen der Patellarreflexe, schmerzhafte Knoten in den Muskeln. Bei Vögeln sind spastische Krämpfe sehr charakteristisch, wobei der Kopf dorsal flektiert wird; die Beine werden an den Bauch gepreßt und die Federn geplustert[3]). Viele Tierarten (wie Pferde, Schafe und Ziegen) bleiben bei der Avitaminose von nervösen Störungen verschont.

Bei anderen Formen der Beriberi stehen zirkulatorische Störungen im Vordergrund. Es gibt eine akut cardiale Form, welche durch Herzschwäche schnell zum Tode führt[4]). Die »feuchte Beriberi« geht mit Ödemen einher, die, an den Füßen und Fingern beginnend, zentripetalwärts fortschreiten.

Vor allem aber ist zu beachten, daß diese Avitaminose mit schweren Stoffwechselstörungen einhergeht. Man beobachtet hochgradige Abmagerung. Die eigentlichen polyneuritischen Symptome setzen meist erst ein, nachdem ein etwa 25%iger Gewichtsverlust eingetreten ist. Die Nahrungsaufnahme liegt darnieder, während sich dann nach Vitaminzufuhr kolossaler Appetit einzustellen pflegt. Die Stickstoffbilanz wird negativ. Die Fettresorption ist mangelhaft und, trotzdem der Fettgehalt des Blutes gesteigert ist, verarmen die Organe an Fett. Insbesondere aber ist die Ausnutzung der Kohlehydrate hochgradig beeinträchtigt; die Tiere vertragen immerhin noch besser Eiweiß und Fett als Kohlehydrate. Zeitweise besteht Hyperglykämie, während die Leber und die Muskeln fast glykogenfrei werden. Die Zellen haben (ähnlich wie beim Diabetes) die Fähigkeit eingebüßt, Zucker zu verarbeiten. Wird Vitamin durch Hefefütterung zugeführt, so sinkt der Blutzucker alsbald ab[5]). Ein Teil des in den Kohlehydraten enthaltenen Kohlenstoffes erscheint als »dysoxydabler Kohlenstoff« im Harne; die Harnmilchsäure erscheint vermehrt[6]). Vitamin B (Hefeextrakt, Reiskleie) fördert die Bildung von Hexosephosphorsäure unter Verschwinden anorganischer Phosphorsäure in der Leber hungernder und avitaminöser Tauben[7]). Der Mineralstoffwechsel erscheint auch gestört und Verluste an Kalk und Phosphor treten ein[8]). Man beobachtet Atrophie der Leber und anderer

[1]) Report of the Research committee (1919).

[2]) Japanische Forscher unterscheiden zwischen eigentlicher Beriberi und Polyneuritis. Bei der Beriberi fehlen die Krämpfe; dafür sind Kreislaufstörungen und Temperatursteigerungen vorhanden.

[3]) Selten betrifft die Degeneration anatomisch den ganzen Nervenquerschnitt; meist sind intakte Fasern vorhanden. Im Nervensystem avitaminöser Tiere ist nach Verzár die Relation freies Cholesterin: gebundenes Cholesterin zu Ungunsten des freien Cholesterins verschoben.

[4]) Lähmungserscheinungen des Herzens bei Hühnern und Tauben können durch Pituglandol gebessert werden (Tazawa 1923).

[5]) Bickel und Callazo 1923.

[6]) Bickel, Rosenwald 1924/25.

[7]) Shinoda (II. med. Klin. Berlin).

[8]) Schaumann.

parenchymatöser Organe[1]. Das Parenchym erscheint bei Avitaminose vielfach eingeschmolzen und durch Bindegewebe ersetzt. Im Hoden verschwinden die Spermatozoen. Die Sekretion der Verdauungssäfte (Speichel, Magensaft, Pankreas- und Darmsaft, Galle) sinkt ab, um bei Vitaminzufuhr wieder anzusteigen. Der Grundumsatz sinkt ab[2]. Als Ausdruck herabgesetzter Verbrennungsvorgänge in den Geweben erscheint die Wärmebildung vermindert und man beobachtet ein Absinken der Temperatur. Schon winzige Mengen vitaminhaltiger Gewebsextrakte vermögen die darniederliegende Gewebsatmung[3] avitaminöser Tiere wieder herzustellen[4]. — Auch soll bei solchen der Glutathiongehalt der Gewebe vermindert sein[5]. Als Zeichen gestörter Oxydation ist auch das Vorkommen von Azeton in der Atemluft gedeutet worden[6].

Versuche zur Isolierung des antineuritischen Vitamins.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, das Vitamin B zu isolieren. SCHAUMANN hat ein Rohvitamin durch Alkoholextraktion von Rohsilberhäutchen, Entfettung und Azetonextraktion des Auszuges hergestellt. FUNK hat auf einen basischen Charakter des Vitamins geschlossen. Dasselbe wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit Baryt zerlegt und das Vitamin schließlich mit Silbernitrat unter Barytzusatz abgetrennt. Auf die einzelnen Isolierungsversuche[7] kann hier nicht eingegangen werden. Doch möchte ich es nicht unterlassen, in diesem Zusammenhange meines Lehrers FRANZ HOFMEISTER zu gedenken, dessen letzte Arbeiten diesem Ziele zugewandt waren. Zur Kriegszeit hat er in seinem Straßburger Laboratorium gemeinsam mit einem internierten Japaner, während aus der Ferne dumpfe Kanonenschläge herüberhallten, unermüdlich diesem Problem nachgehangen. »Da das Antineuritin basische Eigenschaften besitzt«, so schrieb er in seinen nachgelassenen Aufzeichnungen[8], »habe ich mit TANAKA andere Alkaloidfällungsmittel versucht. Durch Fällung mit Jodwismutkalium wurden aus den alkoholischen Extrakten der Reiskleie nach Entfernung des Cholins sehr wirksame, hygroskopische, aber gut kristallisierende Sirupe erhalten. Bei dem Versuch, daraus reine Substanzen als Goldsalze zu erhalten, gelangten wir schließlich zu einer gut charakterisierten, dem Pyridin nahestehenden Base, dem Oridin, das aber der Wirksamkeit entbehrte«. Diese Vitamine scheinen sehr labile Substanzen zu sein, die durch Reinigungsprodezuren leicht zerstört werden[9].

Am weitesten scheint in allerjüngster Zeit der holländische Biochemiker C. P. JANSEN gelangt zu sein. 100 Kilo des durch Polieren von Reis ge-

---

[1] MC CARRISON.

[2] BICKEL.

[3] ABDERHALDEN und WERTHEIMER 1922 und 1923.

[4] Unterschiede zwischen Polyneuritis und Hunger sollen besonders im Wärmehaushalt hervortreten. W. R. HESS macht auf die Analogien zwischen Blausäurevergiftung und Avitaminose aufmerksam, doch wird diese Auffassung von ABDERHALDEN abgelehnt. Die Reduktion von Hopkinsschem Glutathion (Zystin + Glutaminsäure) nach dem Schema $R.S-S.R+2H=R.SH+R.SH$ soll hei Avitaminose gestört sein. — Die Versuche RAGNAR BERGS, Beziehungen zwischen Vitaminen und Katalasen zu konstruieren, scheinen mir sehr wenig glücklich zu sein.

[5] BAUDOUIN et FABRE, Compt. rend. Vol. 185, p. 151.

[6] ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Pflügers Arch. 1922, Bd. 194, S. 647.

[7] So hat z. B. S. FRÄNKEL (1920) unwirksame Substanzen aus Hefe mit Bleiessig und Pikrolonsäure beseitigt und das Vitamin mit Sublimat und Phosphorwolframsäure gefällt. — SEIDELL (1921) entzog das Vitamin einer Adsorptionsfällung an Bolus alba mit Barytwasser. — TSUKUJE (1922) arbeitete wiederum mit Phosphorwolframsäure und Silberbaryt. — IKEDA (1924) suchte die wirksame Substanz in der Cholin-Lysin-Fraktion.

[8] Ergebn. d Phys. 1923, Bd. 22, S. 34.

[9] FUNK erhielt aus Reishüllen an sich unwirksame Nikotinsäure und eine Base $C_{26}H_{20}N_4O_0$. Man hat tastende Versuche mit vielen Basen ausgeführt. So soll das Histamin eine gewisse antineuritische Wirkung entfalten (GLEY und KOSKOWSKY).

wonnenen Produktes wurden mit Wasser, enthaltend 0,25 % Alkohol und 0,25 % Schwefelsäure extrahiert. Es wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit Baryt zerlegt, daraus eine Basenfällung mit Platinchlorid erhalten. Nach Zerlegung der letzteren mit Schwefelwasserstoff wurde eine Base schön kristallisiert als Hydrochlorid, Golddoppelsalz und Pikronolat erhalten, von der bereits die winzige Menge von 4 Milligramm pro Kilo Reis genügte, um Vögel vor Polyneuritis zu schützen. Also wahrhaftig ein prächtiger Erfolg[1]).

Was die sonstigen Eigenschaften des Vitamins B betrifft, kann man etwa folgendes aus den Beobachtungen abstrahieren: Das Vitamin wird anscheinend weder durch Baryumchlorid, noch durch neutrales Bleiacetat noch durch Bleiessig gefällt, wohl aber durch Phosphorwolframsäure und durch Silberbaryt. Die Angaben über das Verhalten gegenüber Schwermetallen und verschiedenen Alkaloidfällungsmitteln lauten widersprechend, ebenso die Angaben über die Wärme- und Lichtempfindlichkeit des Vitamins. Dasselbe ist dialysabel und ziemlich säurebeständig.

Wasserlösliche Wachstumsvitamine.

Ich möchte hier auch die Frage der Existenz wasserlöslicher Wachstumsvitamine kurz berühren. Aus den Arbeiten vieler Forscher (wie insbesondere auch denjenigen von HOPKINS, FUNK, Mc COLLUM und vielen anderen geht) mit Sicherheit hervor, daß für das normale Wachstum sowohl fettlösliche Vitamine (A) als auch wasserlösliche Vitamine (B) wesentlich sind. Nach OSBORNE und MENDEL ist es notwendig, daß A und B in einer richtigen Relation zueinander stehen. Ein Zuviel an B bei einem Minimum an A scheint das Wachstum nicht zu fördern, sondern zu hemmen. Man hat sich nun bemüht, einen Gegensatz zwischen dem vorbeschriebenen antineuritischen Vitamin B und einem wasserlöslichen Wachstumsvitamin B[2]) zu konstruieren. Doch sind alle diese Dinge so verschwommen und so wenig befriedigend, daß mit ihnen vorläufig wenig anzufangen ist. Sicherlich bedeutet »Vitamin B« keine chemisch einheitliche Substanz, sondern einen Komplex[3]). Man hat vorgeschlagen, das Wachstum von Hefen, die sehr reich an B sind, direkt zur »Bestimmung von B« zu benutzen; doch verwickelt man sich dabei in neue Widersprüche[4]). Es wird behauptet[5]), daß das Vitamin B in vitro quellungsbefördernd auf Muskeln und Gelatine wirke und daß seine wachstumsbefördernde Wirkung eben mit der gesteigerten Aufnahme von Quellungswasser in die Zellen zusammenhänge. Was die Verbreitung dieser Vitamine betrifft, finden sie sich in grünen Gemüsen und Pflanzenteilen, aber auch in Runkelrüben, weißen Rüben, Tomaten, im Weizen und in Sojabohnen, in Hefen und Bazillen[6]), ferner in Eiern, in der Milch; die Leber ist sehr reich, das Fleisch aber sehr arm an Wachstumsstoffen. Bei B-freier Kost scheinen diese Wachstumsstoffe aus dem tierischen Organismus zu verschwinden. Diese Stoffe scheinen wenig empfindlich gegen Säure[7]) und Hitze zu sein; kurzdauerndes Sterilisieren der Milch scheint sie nicht zu zerstören.

Als Ausfallserscheinungen bei Mangel an Wachstumsvitamin werden genannt: Appetitlosigkeit und Magendarmstörungen; Gewichtsverluste infolge Schwundes

---

[1]) C. P. JANSEN und DONATH (Weltevreden, Batavia), Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheit in Nederl. Indie 1927. — C. EYKMAN (Amsterdam), Akad. v. Wetensch. Amsterdam 1927, Vol. 36, p. 221; Ronas Ber. Bd. 91, S. 772.

[2]) Vgl. die Tabelle in R. BERG, Vitamine, 2. Aufl., S. 177.

[3]) Nach ARON umfaßt der Komplex der B-Vitamine antineuritische und wachstumfördernde Faktoren, Atmungsstoffe und Stoffe, welche die Vermehrung von Mikroorganismen fördern.

[4]) Nach WILLAMAN und OLSEN ist der das Hefewachstum fördernde Faktor »Bios« sehr ähnlich dem antineuritischen Vitamin B, aber doch in seinen Lösungs- und Fällungsreaktionen davon verschieden.

[5]) K. SCHEER.

[6]) Nach OSBORNE und MENDEL enthalten 0,1—0,2 g Hefe, 10 ccm Apfelsinensaft und 16 ccm Milch äquivalente Mengen von Wachstumsstoffen.

[7]) McCOLLUM und SIMMONDS.

des Fettpolsters, aber auch infolge Wasserverlustes (Abnahme des Quellungswassers); verminderte Resistenz gegenüber Infektionen und verzögerte Wundheilung u. dgl. mehr. Impftumoren werden durch Vitamin-B-Mangel in ihrem Wachstum gehemmt; umgekehrt soll Anreicherung des Organismus mit Vitamin B das Wachstum von Geschwülsten steigern[1].

Kinderärzte haben es wiederholt versucht, aus diesen Studien praktische Konsequenzen zu ziehen. ARON empfiehlt die Verabreichung von Möhrensaft (der besonders reich an wasserlöslichem Vitamin B ist) an Kinder[2]. R. BERG empfiehlt die Zugabe von frischen, rohen Pflanzensäften zur Milch (aus Spinat, Mohrrüben, Kleeblättern). Derartige Zusätze sollen tatsächlich Wunder wirken.

Antiskorbut-Vitamin C.

Skorbut.

Wenn wir unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem Antiskorbut-Vitamin zuwenden, gelangen wir in die Regionen eines Stückes physiologischer Chemie, das bis in das graue Mittelalter zurückreicht. Seitdem es Schifffahrer gegeben hat, die auf langen Fahrten frischer Nahrungsmittel entbehren mußten, wird man vermutlich auch den Schiffsskorbut gekannt haben. R. BERG hebt hervor, daß in früheren Jahrhunderten in manchen Städten Mitteleuropas, deren Bewohner durch Wälle, Gräben und Befestigungen Licht und Luft genommen wurde und die bezüglich ihrer Nahrungsmittelversorgung völlig von der ringsum wohnenden Bauernbevölkerung abhängig waren, der Skorbut endemisch gewesen ist und, neben Schwindsucht und Schlaganfällen, zu den häufigsten Todesursachen gezählt haben soll. Bei den Ureinwohnern Nordostasiens ist er noch gegenwärtig verbreitet. Während des Weltkrieges (1914—1918) ist der Skorbut namentlich bei den britischen Truppen in Mesopotamien und in den Gefangenenlagern Nordrußland massenhaft aufgetreten. Aber auch in Wien herrschte in der Nachkriegszeit unter den Kindern viel Skorbut, und zwar (wie HARRIETTE CHICK, die ebenso erfolgreiche wie hilfsbereite englische Stoffwechselforscherin, festgestellt hat) trotz oft kolorienreicher Kost — infolge Mangels an Vitamin C.

Skorbut läßt sich bei Meerschweinchen durch entsprechende Fütterung leicht künstlich erzeugen, wie die Norweger AXEL HOLST und FRÖHLICH, sowie FÜRST in den Jahren 1907—1912 gefunden haben. Man kann dieses Ziel durch ausschließliche Fütterung mit Getreidearten und Brot, mit Hafer, Linsen und Erbsen schnell erreichen; man kann anderseits auch eine schnelle Heilung dieser Erkrankung durch frische Früchte, Gemüse, Zitronensaft, Mohrrüben u. dgl. erzielen. Kaninchen kann man kaum skorbutös machen, auch Ratten nicht; ihre Leber und ihre Muskeln enthalten reichlich das wasserlösliche Vitamin C, welches imstande ist, Meerschweinchen vor Skorbut zu schützen[3]. Auch Hühner und Tauben, die so empfindlich auf den Mangel von Vitamin B reagieren, sind unempfindlich gegenüber Skorbut. Ein geeignetes Studienobjekt dagegen sind junge Affen: diese erkranken bei ausschließlicher Ernährung mit kondensierter Milch nach C. HART an Müller-Barlowscher Krankheit, die als eine Art Skorbut aufgefaßt wird.

---

[1] HOPKINS. FUNK.

[2] Für den Winter, wo in den Großstädten die Versorgung mit frischen Gemüsen häufig viel zu wünschen übrig läßt, wird der nach den Angaben von H. ARON und ERICH MÜLLER fabriksmäßig dargestellte Möhrensaft empfohlen.

[3] MCCOLLUM und PARSON.

Verhalten des Vitamin C.

Das wasserlösliche Vitamin C ist in frischen Gemüsen und Früchten reichlich enthalten. Man findet es z. B. in Zitronen und Orangen, in Ananas und Bananen. Neutralisierter Orangensaft wirkt auch, wenn man ihn intravenös injiziert[1]). Fruchtsäfte wirken aber nur im frischen Zustande, beim Einkochen geht das Vitamin verloren. Mehr oder weniger Vitamin-C-reich sind ferner Tomaten, Gurken, Kürbisse, Radieschen, Zwiebeln, Rüben, Salate und verschiedene Keimlinge, ferner Hefe, nicht aber Sauerkraut und Getreidesamen. Bezüglich des Gehaltes von Fleisch an Vitamin C schwanken die Angaben sehr. Immerhin ist es AMUNDSEN gelungen, bei seiner Südpolfahrt sich selbst und seine Gefährten von Skorbut frei zu halten, indem er der aus Zwieback, Konserven und Schokolade bestehenden Nahrung frisches Robbenfleisch hinzufügte. MCCOLLUM hält die in Amerika übliche Fleisch-Brot-Kartoffelkost vom Vitaminstandpunkte aus für wenig zweckmäßig. Auch der Gehalt der Milch an C ist sehr schwankend; um so mehr, als durch langes Erhitzen, Pasteurisieren, Trocknen, Kochen in Kupfergefäßen und durch viele unbekannte Faktoren das Vitamin C Schaden leidet[2]). HARRIETTE CHICK hat (den C-Gehalt vom Zitronensaft = 100 gesetzt) die Relation aufgestellt: Apfelsinensaft 100, weiße Rüben 60, grüne Bohnen 30, Karottensaft 7, Fleischsaft 7, Milch 1.

Ein englisches Komitee hat im Jahre 1919 empfohlen, jedem Kinde, daß nicht an der Brust oder mit roher Kuhmilch ernährt wird, prophylaktisch Antiskorbutstoff zuzuführen. HARRIETTE CHICK hat als solchen Orangensaft (ein oder mehrere Kaffeelöffel täglich), oder, zum Ersatze dafür Saft von Kohlrüben, Wrucken oder Tomaten empfohlen.

Während des Krieges war bei den englischen Truppen in Nordrußland Skorbut äußerst selten, weil die Soldaten prophylaktisch gekeimte Erbsen und Bohnen (nach CHICK und HUME) bekamen. Bei den russischen Truppen aber, welche gar keine frischen Nahrungsmittel erhielten, war die Krankheit sehr häufig.

Folgen des C-Mangels.

Im Vordergrunde des bei Menschen und Tieren sich infolge C-Mangels entwickelnden Krankheitsbildes steht eine haemorrhagische Diathese mit Anämie, Haut- und Zahnfleischblutungen, sowie Knochenmarkentartung einhergehend. Daneben finden sich schwere Störungen des Stoffwechsels: Abmagerung (wobei der Gewichtssturz nicht durch einfache Unterernährung erklärt werden kann); Atrophie, zuweilen auch Nekrose der Drüsen[3]), negative Stickstoffbilanz, Azidose und, vielleicht durch diese bedingt, Wasserretention (»Oedeme invisible«), Hyperglykämie[4]); Gier nach frischen Früchten und Gemüsen bei gleichzeitigem Widerwillen gegen Konserven; relative Unempfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel, anscheinend infolge Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge; mangelnde Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen. Charakteristisch sind ferner schwere Knochenerkrankungen, wobei das Knochengewebe rarefiziert und brüchig erscheint. Während andere Drüsen atrophieren, bemerkt man eine Hypertrophie der Nebennieren[5]).

Eigenschaften des Vitamin C.

Was nun die Eigenschaften des Antiskorbut-Vitamin C betrifft, ist dasselbe löslich in Alkohol, unlöslich jedoch in Äther, Petroläther, Chloroform u. dgl. Keinesfalls handelt es sich um eine sehr hochmolekulare Substanz, da es das Chamberlandfilter zu passieren vermag. Es ist recht widerstandsfähig gegenüber Mineralsäuren, empfindlicher gegenüber Alkalien. In bezug auf seine Hitzebeständigkeit liegen widersprechende Angaben vor. Durch langdauerndes Erhitzen wird es sicherlich geschädigt, ebenso auch durch Trocknung, weswegen Dörrgemüse oft frei von

1) HESS.
2) HARRIETTE CHICK mit den Damen HUME, SKELTON, DELF, FILBY (Lister-Inst. London), Biochem. Journ. 1918, Vol. 12. Ferner: B. COHEN und L. B. MENDEL (New Haven), Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 35. — W. PILZ, Ebenda 1918, Vol. 33 u. 36.
3) HOJER.
4) PALLADIN 1924.
5) MCCARRISON, JMABUCHI.

C gefunden werden[1]. Bei dem Zerstörungsvorgang scheint Sauerstoff eine Rolle zu spielen; jedenfalls kann man Orangensaft in luftleeren Gefäßen kochen, ohne daß das Vitamin darin geschädigt wird.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, das Vitamin C abzutrennen. So ist BEZSSONOFF (1925) so vorgegangen, daß er 100 Liter frischen Kohlpreßsaftes zunächst mit Bleiazetat bei essigsaurer Lösung gefällt, und aus dem Filtrate durch Sodazusatz die wirksame Substanz niedergeschlagen hat. Nach Zerlegung dieses Niederschlages mit Schwefelwasserstoff wurde daraus durch Alkoholfällung eine sehr sauerstoffempfindliche hygroskopische, stickstofffreie Substanz erhalten, von der zwei Milligramm Meerschweinchen vor Skorbut zu schützen vermochten. Durch Zersetzung dieses Vitamins soll eine chinonartige Substanz entstehen, die ebenso wie Polyoxyphenole und viele verwandte Substanzen, eine Farbenreaktion mit einem Wolfram-Phosphormolybdänsäure-Reagens gibt.

Das fettlösliche Vitamin A.

Entdeckung des fettlöslichen Vitamin A.

Im Jahre 1909 hat W. STEPP im Laboratorium Franz Hofmeisters in Straßburg die wichtige Entdeckung gemacht, daß Nahrung, die mit Alkohol und Äther extrahiert worden war, das Vermögen eingebüßt hatte, das normale Wachstum junger Mäuse zu unterhalten. Es ergab sich, daß der in der Fettfraktion enthaltene, für das Wachstum unentbehrliche Stoff, der später als Vitamin A bezeichnet worden ist, nicht durch chemisch reine Fette ersetzt werden kann, wohl aber durch einen Alkoholätherextrakt aus Eigelb und daß er durch langes Kochen zerstört wird.

F. G. HOPKINS in Cambridge hat dann festgestellt (1912), daß künstliche Nahrungsgemische (von der Art derjenigen, die von OSBORNE und MENDEL bei ihren Rattenversuchen benutzt worden waren) nicht imstande sind, Mäuse unbegrenzt lang am Leben zu erhalten. Höchst merkwürdigerweise genügen einige wenige Kubikzentimeter frischer Milch, um diesem Mangel abzuhelfen. OSBORNE und MENDEL vermochten festzustellen (1913/14), daß Butterfett, Eigelb und Lebertran in dieser Hinsicht dem Speck und Schweineschmalz bedeutend überlegen ist.

Zwar war es ABDERHALDEN (1912) gelungen, Hunde $2^1/_2$ Monate lang mit einer künstlichen Nahrung zu erhalten, die aus vollständig abgebautem Eiweiß, aus Zucker, Glyzerin, hohen Fettsäuren, durch Fermente abgebauten Nukleinen, aus Knochenasche und Cholesterin zusammengesetzt war; junge Tiere hatten dabei sogar an Gewicht zugenommen. Als aber Mc COLLUM (1913) den Versuch machte, junge Ratten mit einem künstlichen Nahrungsgemische zu ernähren, gelang es nur, höchstens bis zum 4. Monate ein normales Wachstum zu erzielen. Dann aber trat Stillstand ein, der erst durch die Zugabe von Butter oder Eigelb behoben werden konnte. Speck oder Olivenöl dagegen erweisen sich wirkungslos.

Durch unzählige Versuche ähnlicher Art ist die Existenz eines fettlöslichen Vitamins vollkommen sichergestellt worden. Man hat dasselbe als »Vitamin A« bezeichnet.

Verbreitung.

Dasselbe findet sich besonders reichlich im Lebertran, in der Milch und im Eigelb; auch im Organfett, z. B. der Leber, der Lungen, der Nieren und des Herzens, findet es sich reichlich, während es in den Depotfetten, z. B. im Panniculus adiposus nur spärlich vertreten ist. Man vermutet, daß diese fettlöslichen Vitamine, insoweit sie im Tierreiche vorkommen, direkt oder indirekt dem Pflanzenreiche entstammen

[1] Bezüglich des Gehaltes von Konserven vgl. R. BERG, S. 417—421.

dürften, wo sie insbesondere in den grünen Pflanzenteilen reichlich vorhanden sind. Getreidekörner, Reis, Mais, Bohnensamen, viele Früchte, auch Kartoffeln enthalten nur wenig davon, Karotten aber viel. Der Gehalt an Vitamin A und der Gehalt an Lipochrom (Fettfarbstoffen) geht oft, aber durchaus nicht immer parallel[1]).

Eigenschaften und Isolierungsversuche.

Das Vitamin A ist lipoidlöslich, unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, wenig empfindlich gegen Alkali; es ist leicht oxydabel, bei Luftabschluß aber relativ hitzebeständig und verträgt Azetylierung, Benzoylierung und Reduktion[2]). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß wir es hier mit einer dem Cholesterin nahe verwandten Substanz zu tun haben. Die Lösung in organischen Lösungsmitteln gibt auf Zusatz von Schwefelsäure eine purpurrote Färbung[3]). ROSENHEIM und DRUMMOND haben diesem »Biosterin« die Formel eines Oxycholesterins $C_{27}H_{46}O_2$ zugeschrieben (Cholesterin: $C_{27}H_{46}O$). Nach neuen Untersuchungen aus dem Laboratorium von HOPKINS in Cambridge[4]) gehen Farbenreaktionen, die Lebertran mit Arsentrichlorid und Antimontrichlorid gibt (auch diese sind Reaktionen von Sterinen) mit dem Vitamingehalte parallel. Beim Erhitzen unter gleichzeitiger Lüftung sollen diese Reaktionen gleichzeitig mit dem Vitamingehalte verloren gehen.

Wir werden später hören, daß das gleichfalls fettlösliche, reichlich im Lebertran vorhandene antirachitische Vitamin D zweifellos der Sippe des Cholesterins angehört. Es wäre also vom chemischen Standpunkte aus höchst verlockend, die Vitamine A und D zusammenfallen zu lassen. Vom physiologischen Standpunkte aus scheint dies aber unzulässig zu sein. So betont HESS (New York), Vitamin A habe mit der Rachitis nichts zu tun; der Mangel an A erzeuge keine Rachitis, sondern höchstens Osteoporose. Es bleibt also, vorläufig wenigstens, nicht anderes übrig, als diese Dinge im Interesse der Klarheit auseinander zu halten.

HANS EULER (Stockholm) hat aus der unverseifbaren Fraktion des Lebertrans neben einer Hauptmenge unwirksamen Cholesterins einen hochwirksamen Rest erhalten, der ammoniakalische Silberlösung stark reduzierte und seinen stark ungesättigten Charakter durch eine hohe Jodzahl offenbarte. — Verseift man Lebertran mit alkoholischer Kalilauge, beseitigt die hohen Fettsäuren mit Kalziumchlorid, engt im Kohlensäurestrom ein und extrahiert dann die Cholesterinfraktion mit Petroläther, so kann man durch Abkühlung auf 0° das Cholesterin aus methylalkoholischer Lösung beseitigen und so schließlich die Vitaminfraktion gewinnen.

Bedeutung der Milch für die Ernährung.

Ein Mangel an fettlöslichem Vitamin A wird offenbar namentlich vom kindlichen Organismus schwer empfunden. MC COLLUM machte Beobachtungen an Kindern einer amerikanischen Wohltätigkeitsanstalt, deren Geldmittel gerade nur eine knappe Verköstigung mit 1500 Kalorien pro Kopf und Tag gestatteten. Die Kinder wurden nun in zwei Gruppen geteilt: Die eine Gruppe erhielt täglich eine Zulage von einem Viertelliter Milch, die andere eine kalorisch gleichwertige Zulage von Brot und Zucker. Es stellte sich bald heraus, daß die »Milchkinder« viel stärker wuchsen, an Gewicht zunahmen und im Durchschnitt nicht nur lebhafter, sondern auch, gemessen an ihren Schulerfolgen, intelligenter waren. Als nach 15 Monaten das Gruppenregime umgekehrt wurde, kehrten sich die

---

1) ROSENHEIM und DRUMMOND, STEENBOCK und Mitarbeiter.
2) DRUMMOND.
3) DRUMMOND und WATSON.
4) WILLIMOT, MOORE, WOKES; WOKES and WILLIMOT, Biochem. Journ. 1926 und 1927.

Resultate um. — Ganz Ähnliches hat CORRY MANN in einem in der Umgebung Londons gelegenen Jugendheim beobachtet, wo 600 Kinder in einer großen Zahl von Villen verteilt wohnten. Jene Kinder, welche eine tägliche Zulage von einem halben Liter Milch zur Normalration erhalten hatten, wogen nach Ablauf eines Jahres im Durchschnitt um 3 kg mehr, waren um fast 7 cm größer und hatten bessere Schulfortschritte aufzuweisen, als die Kontrollkinder.

Nach Beobachtungen des norwegischen Pharmakologen POULSSON soll, je mehr der Butterverbrauch sinkt, desto mehr die Kinder- und Tuberkulosesterblichkeit ansteigen. Überhaupt scheint die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen durch Mangel an Vitamin A sehr ungünstig beeinflußt zu werden. So hat man die kolossale Ausbreitung der Grippe gegen Ende des Weltkrieges mit diesem Umstande in Zusammenhang gebracht.

Die Folgen eines experimentellen Mangels an Vitamin A bei Tieren sind charakteristisch: Neben Hämoglobinabnahme[1]) und Verminderung der Zahl der Blutplättchen, neben Osteomalacie und Osteoporose und dadurch bedingter Knochenbrüchigkeit, neben Zahnkaries und Alveolarerkrankungen[2]), neben Atrophie der Darmschleimhaut treten insbesondere die Erscheinungen der Hornhauterweichung oder Keratomalacie (Xerophthalmie) in den Vordergrund.

Keratomalacie. So ist es bei Ratten und Mäusen gelungen, durch Fütterung mit chemisch reinen Nahrungsbestandteilen sowie durch Darreichung von mit Alkoholäther extrahierter oder auf 140° erhitzter Nahrung einen Zerfall der Cornea zu erzielen; Zufuhr weniger Kubikzentimeter roher Milch vermochte die Krankheit aufzuhalten[3]). Es gelang das auch durch Leberextrakte und den unverseifbaren Anteil derselben. Das Wesen der Krankheit als einer Avitaminose scheint zuerst von OSBORNE und MENDEL klar erkannt worden zu sein. Man hat die Erkrankung mit einem Versiegen der Tränen- und Liddrüsensekretion in Zusammenhang gebracht. Interessanterweise konnte STEPP im Institut von McCOLLUM bei Ratten durch Erhöhung des Kalziumgehaltes einer Xerophtalmie erzeugenden Nahrung von 1% auf 3% neben Keratomalacie auch noch schwere Rachitis erzeugen[4]). Eiweißarmut und Salzreichtum scheinen den Eintritt der Keratomalacie zu begünstigen[5]).

Auch beim Menschen ist diese Avitaminose leider nicht unbekannt. In Japan ist sie unter dem Namen »Hikan« verbreitet und führt oft zur Erblindung. Als in Dänemark sich bei den Bauern in den letzten Dezennien der Gebrauch eingebürgert hatte, die Butter nach England um teures Geld zu verkaufen und den eigenen Kindern zum Ersatz dafür Margarine zu bieten, trat die Erkrankung häufig auf. Innerhalb zwei Dezennien sind 600 Kinder in Dänemark schrecklicherweise durch Erblindung dem Mangel an biochemischer Erkenntnis einerseits, der Habgier ihrer Eltern andererseits zum Opfer gefallen.

Damit ist die Zahl der verwandten Avitaminosen keineswegs erschöpft. »Mehlnährschäden« bei Hunden, bei denen sich durch ein eiweißsuffizientes, kohlehydratreiches, aber sehr fettarmes Futter ein eigenartiger Pigmentschwund an den Zehenballen und in der Retina ausgebildet hat, dürften auch hierher gehören[6]). —

---

[1]) STEPP.

[2]) McCOLLUM und Mitarbeiter (John Hopkins Univ. 1922).

[3]) GOLDSCHMIDT; FREISE mit GOLDSCHMIDT und FRANK (1915).

[4]) STEPP (Ergebn. d. Physiol. 1925). Die Nahrung bestand aus Heferflocken 40%, Kasein 5%, Kochsalz 1%, Kalziumkarbonat 3%, Dextrin 49%.

[5]) McCOLLUM, Miss SIMMONDS u. a.

[6]) JUPKE, DORF und JONEN (Bonn 1925).

Antisterilitäts-Vitamin E.

Das Antisterilitäts-Vitamin-E ist im Jahre 1922 von HERBERT M. EVANS[1]) entdeckt worden. — Sein Mangel erzeugt eine vollkommene oder doch weitgehende Degeneration der Samenepithelien, aber keine Störung der Tätigkeit der Ovarialfollikel. Doch ist es zu einer normalen Entwickelung des Fötus unentbehrlich, derart daß, wenn es nicht vorhanden ist, Abortus oder Resorption des Fötus platzgreift. Brunst vermag es niemals zu erzeugen. Leidet ein Muttertier während der Laktation an E-Mangel, so können bei den Jungen Paralysen und allerhand Störungen des neuromuskulären Apparates platzgreifen.

Auch E ist ein fettlösliches Vitamin, das sich in den unverseifbaren Fraktionen neben A und D findet. Es findet sich reichlich in Weizenkeimlingen und grünen Blättern, nicht aber im Lebertrane. Es ist sehr thermostabil und unempfindlicher als A und D gegenüber Oxydation, Säure und Alkali. — Auffallend empfindlich dagegen ist es gegenüber ranzigen Fetten.

Die Annahme eines Vitamins F[2]) beruht auf der Tatsache, daß es bei Ratten nicht gelingt, durch eine aus Kasein, Rohzucker, Salz, Lebertran (A und D) und Hefe (B) zusammengesetzte Nahrung normales Wachstum und normalen Oestralzyklus zu erzwingen.

Das antirachitische Vitamin D.

Die schönsten Erfolge auf dem Gebiete der Vitaminlehre haben die letzten Jahre in bezug auf die Erkenntnis der Heilwirkung eines fettlöslichen Vitamins bei der Rachitis und seiner Entstehung aus einer dem Cholesterin nahe verwandten Substanz, dem Ergosterin, unter der Einwirkung chemisch wirksamer Lichtstrahlen erbracht.

Entstehung des Vitamins D durch Bestrahlung.

Von der Rachitis im Zusammenhange mit der Physiologie und Pathologie des Kalkstoffwechsels ist schon früher (Vorl. 24, S. 334—337) ausführlich die Rede gewesen. Wie dort bereits angedeutet worden ist, hat aber das Rachitisproblem noch eine ganz andere Seite, und viele Autoren zögern heute nicht mehr, die Rachitis den »Avitaminosen« anzureihen. Die Bedeutung fettlöslicher Vitamine für die Knochenbildung scheint zuerst von dem englischen Forscher EDUARD MELLANBY klar erkannt worden zu sein. Im Jahre 1918 hat HULTSCHINSKY die Heilbarkeit der Rachitis durch ultraviolette Strahlen ausgesprochen; diese Beobachtung ist seitdem vielfach bestätigt worden. Daß es für rachitische Kinder zweckmäßiger ist, sich des Sonnenlichtes etwa am Meeresstrande oder im Gebirge zu erfreuen, als in finsteren, dumpfen Stuben zu hocken, haben freilich die Ärzte schon längst gewußt.

Daß der Lebertran[3]) die Rachitis günstig zu beeinflussen vermag, ist eine längst allgemein anerkannte Tatsache. Nun hat aber im Jahre 1924 eine Entdeckung von A. F. HESS in New York berechtigtes Aufsehen erregt, derzufolge Leinöl- oder Baumwollsamenöl, die an sich völlig unwirksam sind, durch Einwirkung des Lichtes einer Quecksilberdampflampe hochwirksam werden, derart, daß Gaben von einem Zehntel Kubikzentimeter eines derartigen Öles imstande sind, Kinder mit Sicherheit vor Rachitis zu schützen. Auch Arachisöl[4]), Olivenöl und Schmalz[5]) verhalten sich ebenso. Es scheint, daß viele pflanzliche und tierische Fette, in dünner Schicht mit ultraviolettem Lichte bestrahlt, antirachitisch wirksam werden.

---

[1]) **Literatur über Vitamin E:** H. M. EVANS, Vitamin E. Memories of the University of California Aug. 1927.

[2]) H. M. EVANS, Proc. Soc. Exp. Biol. 1927.

[3]) Man hat schon früher Margarine als biologisch minderwertige Fette dem Lebertran, der Butter und dem Dotterfette gegenübergestellt. ARON u. GRALKA, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 115.

[4]) H. v. EULER 1925. [5]) STEENBOECK.

Auch viele tierische und pflanzliche Gewebe erlangen durch Bestrahlung eine antirachitische Wirksamkeit, so z. B. Weizenkeimlinge. Man hat von verschiedenen Lipoidfraktionen des Gehirnes nur das Zerebron antirachitisch wirksam, das Lezithin, Kephalin und Cholesterin aber unwirksam gefunden[1]). Auch die Milch nimmt durch ultraviolette Strahlen eine stark antirachitische Wirksamkeit an[2]). Die Belichtung von Kühen und Ziegen steigert die antirachitische Wirkung ihrer Milch. Es wird empfohlen, das für die Stallfütterung bestimmte Heu im Interesse seines Vitamingehaltes nur bei Sonnenschein zu mähen. Es scheint für den Vitamingehalt der Milch ein Nachteil zu sein, wenn die Kühe in dunkeln Ställen gehalten werden[3]). Die Konsequenzen, die sich daraus für stillende Mütter ergeben, liegen auf der Hand. — Die der Menschennatur tief zugrunde liegende Lichtsehnsucht findet so gewissermaßen ihre physiologische Rechtfertigung! — Ultraviolette Strahlen steigern die Legefähigkeit bei Hühnern und den D-Vitamingehalt der Eier[4]). — Der große Reichtum der Seefische an Vitamin D scheint die Kinder der Lappländer und Eskimos während der langen Polarnacht vor Rachitis zu schützen. Auf den Hebriden werden die kleinen Kinder vielfach aus Hütten ohne Fenster, wo sie zusammen mit den Schweinen wohnen, kaum ins Freie gebracht. Trotzdem ist die Kindersterblichkeit minimal, die Rachitis angeblich unbekannt und die Zähne sollen prachtvoll sein. Es wird dies auf den Umstand bezogen, daß alle Kinder gestillt und daß die Nahrung sehr reich an Fischen und Eiern ist. — Der tatsächliche Beweis, daß man die Rattenrachitis wirklich sowohl durch Ultrastrahlen, als auch durch Sonnenlicht zu heilen vermag, ist von Mc Collum und von Alfred H. Hess einwandfrei erbracht worden.

Beziehungen zum Kalk-Phosphorstoffwechsel.

Das ist nun nicht so zu verstehen, daß etwa der Mangel an Kalk und Phosphor für die Pathogenese der Rachitis durch diese Befunde bedeutungslos geworden wäre. Es scheint aber, daß der einfache Mangel an Kalk und Phosphor niemals zu einer richtigen Rachitis, sondern höchstens zu Osteoporose führt. So steht z. B. McCollum auf dem Standpunkte, daß zum Zustandekommen von Rachitis neben Vitaminmangel zum mindesten auch Phosphormangel vonnöten sei. Interessant ist, nebenbei bemerkt, die von Hess registrierte Beobachtung, daß der Phosphatspiegel im Blute der New Yorker Kinder richtige »Gezeiten« zeigt: einen Anstieg im Sommer, ein Abebben im Winter; — es liegt sicherlich nahe, auch hier an einen Zusammenhang mit Sonnenlicht und Vitaminbildung zu denken. Neuen Forschungen zufolge vermag ultraviolettes Licht (ähnlich wie Lebertran) einen bessernden Einfluß auf den Kalk-Phosphorstoffwechsel junger Ratten auszuüben. Es kommt dabei sicherlich auch auf das Verhältnis Ca/P an. Die Kalk-Phosphorretention im Organismus wird bei einer kalkreichen Ernährung durch Zusatz von Phosphaten oder durch Verminderung der Kalkration gebessert[5]).

Ergosterin und Vigantol.

Man ist aber bei diesen Entdeckungen nicht stehen geblieben, ist vielmehr auf der Stufenleiter der Erkenntnis noch um ein gutes Stück höher gestiegen. Die antirachitische Wirksamkeit des Lebertrans war früher seinem Gehalte an ungesättigten Fettsäuren zugeschrieben worden. Nun haben Hess, Steenboeck und ihre Mitarbeiter die Beobachtung gemacht, daß bei Bestrahlung von Cholesterin- und Phytosterinemul-

---

1) W. Stepp.

2) Györgi, Steenboeck.

3) Harriet Chick und Margaret Roscoe, Luce, Steenboeck — ferner Völtz und Mitarbeiter (Königsberg), Landw. Jahrb. 1927, Bd. 65.

4) Hart, Steenboeck.

5) P. Schultzer (Kopenhagen), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 188, S. 409, 427, 435.

sionen in Wasser, sowie von Lanolin, das an sich cholesterinreich ist, antirachitisch hochwirksame Präparate erhalten werden[1]. Die weitere Analyse der Erscheinungen durch WINDAUS und seine Mitarbeiter[2] schien jedoch zu ergeben, daß nicht das Cholesterin als solches das »Provitamin« des D-Vitamins ist, vielmehr eine Beimengung desselben, das Ergosterin. Das Ergosterin[3] ($C_{27}H_{42}O$?) ist ein im Mutterkorn enthaltenes Sterin, das aus dem Unverseifbaren im Fette des Mutterkorns durch fraktionierte Kristallisation aus Äther als ein weniger löslicher Bestandteil abgetrennt werden kann. Es gibt sowohl die Liebermannsche als auch die Salkowskische Reaktion (s. Vorl. 10, S. 118) und ist stark ungesättigt, insofern es 3 Doppelbindungen enthält. Diese Doppelbindungen scheinen für die Aktivierbarkeit wesentlich zu sein, insofern eine Blockierung der doppelten Bindungen durch Wasserstoff- oder Jodaddition die Aktivierbarkeit aufhebt. Auch das Hydroxyl darin ist offenbar wesentlich. Das Ergosterin zeigt ein charakteristisches spektrales Verhalten[4]. Wird nun das schön kristallisierende Ergosterin bestrahlt, so zerfließt es zu einer gelben, honigartigen Masse (»Vigantol« der J. G. Farbenindustrie A.-G.) von unglaublicher antirachitischer Wirksamkeit. Bei der Rattenrachitis erwiesen sich bereits tägliche Dosen von $^1/_{1000}$ mg wirksam[5]. Vitaminfrei ernährte Ratten zeigten schon nach 1—2 Wochen gegenüber den unbestrahlten Tieren sichere Unterschiede, und die Röntgenuntersuchung ergab die schnell einsetzende Kalkeinlagerung in den breiten Knorpelflächen. Bei der Kinderrachitis erwiesen sich 2—5 mg wirksam[6]. Auch bei der Schwangerschafts-Osteomalacie[7], der Heilung von Knochenbrüchen, der Tetanie und Skrofulose sind schon Erfolge erzielt worden[8]. Die Wirksamkeit von 1 mg der aktivierten Substanz wird auf das 20000 bis 200000 fache derjenigen von Lebertran geschätzt. Die Substanz kann auch von der Haut aus resorbiert werden, und es gelingt, den Bedarf von Tieren in dieser Weise zu decken[9]. Interessante Beziehungen sind zwischen antirachitischer und photographischer Wirksamkeit aufgedeckt worden[10]. Wir können diese gewaltigen Fortschritte nur mit herzlicher Freude begrüßen.

Durch ein Übermaß von Licht wird das Vitamin D anscheinend geschädigt. Wird Ergosterin mit einer Quecksilberdampflampe bestrahlt, so steigt nach ROSENHEIM und WEBSTER[11] die antirachitische Wirksamkeit

---

[1] Bestätigung dieser Beobachtung durch DRUMMOND, ROSENHEIM u. a.

[2] POHL, HOLTZ u. a.

[3] Vergl. WINDAUS im Biochem. Handlex. 1911, Bd. 3, S. 309.

[4] O. ROSENHEIM and T. A. WEBSTER, Biochem. Journ. 1927, Vol. 21, p. 389.

[5] Nach ROSENHEIM und WEBSTER (l. c. p. 391) scheint die wirksame Minimaldosis noch niedriger zu liegen: »A daily dose of $^1/_{10000}$ mg of irradiated Ergosterol cured and prevented rickets in rats kept on rachitogenic diet. Tests with smaller quantities not yet completed, indicate that the limit of activity will prove to be less than $^1/_{50000}$. Irradiated Ergosterol is therefore the most potent antirachitic substance known, 5 mg being equivalent to 1 Liter of a good cod liver oil«.

[6] GERTRUD PRINKE (Kinderkl. Würzburg), Klin. Wochenschr. 1927, S. 1647. — VÖLKERS und BLUM (Kinderkl. Göttingen), Med. Klinik. 1927, S. 365.

[7] W. STARLINGER (Freiburg i. Br.). Deutsche med. Wochenschr. 1927. S. 1553.

[8] ADAM, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9; GYÖRGY (Heidelberg), Ebenda Nr. 13. — F. SACHS, Hessisches Ärzteblatt 1927, Nr. 13.

[9] HUME, LUCAS, SMITH (Lister Inst. London), Biochem. Journ. 1927.

[10] HAXTHAUSEN (Kopenhagen), Hospitalstidende 1925, Chem. Zentralbl. 1926, I, S. 3485. — VOLLMER und SEREBRIZSKI (Berlin), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 84. — NIEDERHOFF, ebenda S. 478.

[11] O. ROSENHEIM and WEBSTER, Lancet 1927, Vol. 213, p. 622.

innerhalb einer halben Stunde so hoch an, daß $^{1}/_{10000}$ Milligramm täglich Ratten gegen Rachitis zu schützen vermochte. Dabei waren noch 90% des Ergosterins unverändert geblieben. Wurde die Bestrahlung nunmehr fortgesetzt, so veränderte sich ein größerer und immer größerer Anteil des Ergosterins, wobei dieses seine Fällbarkeit durch Digitonin einbüßte. Aber die Wirksamkeit des Präparates stieg nicht weiter an. Es scheint, daß die wirksame Substanz bei weiterer Bestrahlung wieder vernichtet wird, derart, daß sich später Neubildung und Zerstörung die Waage halten.

Einen wesentlich anderen Standpunkt als WINDAUS nimmt JENDRASSIK in Budapest neuerdings ein. Er meint, das Provitamin des Vitamins D sei keine dem Cholesterin beigemengte Substanz. Das Provitamin bilde sich vielmehr aus dem nicht ganz wasserfreien Cholesterin durch allmähliche Umwandlung. Auch 13mal aus Alkohol umkristallisiertem Cholesterin soll noch ein gelbes Harz anhaften[1]).

Pellagra.

Zum Schlusse meiner heutigen Vorlesung möchte ich noch einen flüchtigen Streifblick auf eine Krankheit werfen, welche auch vielfach den Avitaminosen zugerechnet wird: die Pellagra[2]). Wir haben dieselbe bereits bei früherer Gelegenheit, als von den Lichtsensibilisationskrankheiten die Rede war (Vorl. 51, S. 139 und 140, Anm.), berührt.

Was zunächst das klinische Bild der Pellagra betrifft, treten dabei vielfach nervöse Symptone in den Vordergrund: Kopfschmerzen und Schwindel, Parästhesien und Neuralgien, Lähmungserscheinungen und zuweilen auch Krämpfe, sowie psychische Störungen, die insbesondere unter dem Bilde der Melancholie, aber auch der Manie, einhergehen. Als anatomisches Substrat dieser nervösen Störungen findet man degenerative und sklerotische Erscheinungen mannigfacher Art im Bereiche des Nervensystemes. — Eine andere Serie von Erscheinungen betrifft den Magen-Darmtrakt: Neben Appetitlosigkeit mit stark belegter Zunge, Durst und Speichelfluß gastrointestinale Erscheinungen mannigfacher Art, mit atrophischen Veränderungen der drüsigen Organe einhergehend. Oft besteht auch Nephritis. Zuweilen tritt die Pellagra unter dem Bilde einer fieberhaften Krankheit auf (»Typhus pellagrosus«). — Als besonders charakteristisch für die Pellagra gelten auch Hauterscheinungen unter dem Bilde von Dermatitiden und Ekzemen, Hyperkeratosen und atrophischen Veränderungen, wobei die dunkel pigmentierte Haut ein pergamentartiges Aussehen annehmen kann. Die Hauterkrankungen treten besonders dann auf, wenn sich die Leute im Frühjahr bei der Feldarbeit erhöhter Lichteinwirkung aussetzen.

Die Literatur über die Ätiologie der Pellagra ist ebenso umfangreich wie widerspruchsvoll. Man hat die Krankheit vielfach mit einseitiger Maisernährung in Zusammenhang gebracht, auch wohl verdorbenen Mais dafür verantwortlich gemacht. Tatsächlich ist in Rumänien unter der hauptsächlich von Mais lebenden Landbevölkerung die Krankheit von geradezu fürchterlicher Häufigkeit und die Zahl der Todesopfer, die sie jährlich fordert, erschreckend groß[3]). Man hat aber auch in Nordamerika schwere Pellagraformen in Gegenden auftreten gesehen, wo überhaupt kein Mais gegessen wird. Man hat ein im Mais enthaltenes Toxin[4]),

---

[1]) JENDRASSIK und KEMÉNYFFI (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 169, S. 180. — SHEAR and KRAMER, Journ. of biol. Chem.. 1926, Vol. 69, p. 415.

[2]) **Literatur über Pellagra:** SJOLLEMA, Ergebn. u. Probleme der Ernährungslehre 1922. — CASPARI und STILLING, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 715. — McCOLLUM and SIMMONDS, A biological analysis of pellagra producing diets I—V, Journ. of biol. Chem. 1917/18. — RAGNAR BERG, Vitamine, 2. Aufl. 1927, S. 507—530.

[3]) URBEANU.

[4]) RONDONI.

einen gelben, fluoreszierenden, sensibilisierenden Farbstoff, sowie ein im verdorbenen Mais enthaltenes »Pellagrogenin«[1]) für die Pellagra verantwortlich machen wollen. Man hat die Pellagra in den Südstaaten von Nordamerika besonders im Winter bei der Landbevölkerung auftreten gesehen, wenn Mehl, Reis und Mais als hauptsächliche Nahrungsmittel dienten und Mangel an Früchten und Gemüsen herrschte. Familien, wo auch Fleisch, Eier und Molkereiprodukte für die Ernährung zur Verfügung standen, sind verschont geblieben[2]). In einem amerikanischen Gefängnisse sind einmal 1200 Personen an Pellagra erkrankt, als statt handgemahlenen Maises auf maschinellem Wege von den Samenhäuten befreiter Mais verabreicht wurde[3]). Es wird angegeben, daß ein Zusammenhang bestehe zwischen dem Auftreten der Pellagra in Amerika am Ende des 19. Jahrhunderts und einer »Verbesserung« der Mahltechnik.

Das sieht doch stark nach einer Avitaminose aus. Doch wird eine solche von der englisch-amerikanischen Schule abgelehnt und die Pellagra in erster Linie auf einen Mangel an vollwertigem Eiweiß, bzw. an gewissen Eiweißbausteinen bezogen[4]). Wissen wir ja doch, daß das Zein des Maises infolge seines Mangels an zwei wichtigen Eiweißbestandteilen, dem Tryptophan und dem Lysin, geradezu als Typus eines unvollständigen Proteins gelten kann. So sahen z. B. Harriet Chick und Margaret Hume bei drei Affen, die nur Maiseiweiß als Nahrung erhalten hatten, Abmagerung und Dermatitis auftreten. Tryptophanzusatz zur Nahrung vermochte weiterer Abmagerung vorzubeugen, ohne allerdings völlige Heilung zu bewirken. Dabei hatten die Futterrationen ausreichende Mengen von Vitaminen (A, B, C) enthalten. Auch Mc Collum und Simmonds (l. c.) bestreiten die Existenz spezieller Pellagravitamine. Chittenden und Underhill[5]) haben bei Hunden eine an Pellagra erinnernde Erkrankung (durch Ernährung mit einer aus Weizenkuchen, Bohnenmehl, Leinöl und Baumwollsamenöl zusammengesetzten Nahrung) künstlich erzeugt. Dabei wurden Erscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Veränderungen der Mundschleimhaut, fauliger Geruch aus dem Munde und blutige Diarrhöen bemerkt — ohne Änderung des N-Gleichgewichtes. Fleischfütterung führte Heilung herbei. — Auch wurde behauptet, daß die bei der Pellagra auftretende Indikanurie als Ausdruck der Darmfäulnis und des durch diese bedingten Tryptophanverlustes bedeutsam sei[6]).

In einem Gefängnisse erhielten 11 Gefangene ein halbes Jahr lang eine kalorisch ausreichende, aber sehr eiweißarme Nahrung (40—54 g Protein) rein vegetabilischen Ursprunges (Weizen, Mais, Reis, Gemüse); bei 6 von diesen Personen traten dann Schwächezustände, Verdauungsstörungen und pellagröse Hauterkrankungen auf[7]).

Bei Versuchen, Infektion durch Mikroorganismen, Mangel an Mineralstoffen (an Kalzium und Kalium bei Säureüberschuß) oder Sterinmangel der Nahrung für die Pellagra verantwortlich zu machen, scheint vorläufig nicht sehr viel herausgekommen zu sein.

---

[1]) Volpino (vgl. Vorl. 51, S. 140 (Anm!)
[2]) Goldberger.
[3]) Nightingale.
[4]) Chick and Hume, Roaf, Wilson, Hopkins, Boyd, vgl. auch: Nitesko.
[5]) Chittenden and Underhill (New Haven). Amer. Journ. of Physiol. 1917/19.
[6]) Wilson (Cairo), Journ. of Hygiene 1921, Vol. 20.
[7]) Goldberger and Wheeler, Arch. of internal. Med. 1920, Vol. 25.

LXXI. Vorlesung.

Methodik der Gaswechseluntersuchungen; Erhaltungsumsatz und Wachstum; Energiewechsel und Nahrungsaufnahme; Energiewechsel unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Methodik der Gaswechseluntersuchung.

Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Pettenkofer.

Im Laufe dieser Vorlesungen war schon oft von Bestimmungen der Größe des Gaswechsels, des respiratorischen Quotienten und von dergleichen Dingen die Rede. Eine Aufklärung über die Methoden, die uns zur Verfügung stehen, um derartige Werte zu ermitteln, bin ich Ihnen aber bisher schuldig geblieben. Es ist nunmehr an der Zeit, daß ich das Versäumte nachhole. So will ich Ihnen denn zunächst über die Methodik der modernen Gaswechseluntersuchung[1]) so viel mitteilen, als mir zur allgemeinen biochemischen Bildung zu gehören scheint.

Ein Respirationsversuch kann einmal nach dem Pettenkoferschen Prinzipe in der Weise durchgeführt werden, daß das betreffende Individuum in einen abgeschlossenen Raum gebracht wird, den ein Luftstrom mittels Pumpenwirkung passiert. Das Volumen des letzteren wird mit einer Gasuhr gemessen und ein aliquoter Teil mit Hilfe von Schwefelsäure- und Barytvorlagen auf seinen Gehalt an Wasser und Kohlensäure analysiert. Der Respirationsapparat von SONDÉN und TIGERSTEDT, dessen Respirationsraum, ein mit Zinkblech ausgeschlagenes Zimmer, so groß ist, daß er mehreren Personen gleichzeitig Aufnahme gewährt, arbeitet nach diesem Prinzipe; doch werden die entnommenen Gasproben nach einem volumetrischen Verfahren analysiert. Die Methode funktioniert mit großer Genauigkeit, derart, daß (wie Kontrollversuche unter Verbrennung bekannter Ölmengen ergeben haben), die Fehler für Kohlensäure kaum mehr als 2 % betragen. Auch der Jaquetsche Respirationsapparat basiert auf dem gleichen Prinzipe, wie es von PETTENKOFER und VOIT im Jahre 1862 zuerst angewandt worden ist. Das gleiche gilt von den Apparaten von RUBNER (1896), STEYRER (1907) und MÖLLGAARD und ANDERSEN (1917). Sowohl von der in die Apparate einströmenden, sowie von der aus den Kammern ausströmenden Luft werden durch dünne Rohrleitungen Teilströme entnommen. Die Kohlensäurebestimmungen pflegen sehr exakt auszufallen, während die Wasserwerte, wie dies bei den meisten großen Respirationsapparaten der Fall ist, zu wünschen übriglassen.

---

[1]) **Literatur über Respirationsapparate:** A. JAQUET, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 2, S. 458—462. — W. O. ATWATER, Ebenda 1904, Bd. 3, S. 498—512. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. 1906, Bd. 1, S. 198—212. — O. COHNHEIM, Physiol. d. Verdauung und Ernährung, 1908, S. 360—365. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1923, Bd. 6, S. 123—134. — E. GRAFE, Abderhaldens Arbeitsmeth. IV, Teil 10, S. 319—326.

»Das Pettenkofersche Verfahren«, sagt E. GRAFE, »ist die klassische Methode für 24-Stunden-Versuche geworden. Es hat in der Hand von PETTENKOFER, VOIT, RUBNER u. a. eine Fülle der fundamentalsten Tatsachen der Stoffwechselphysiologie zutage gefördert. Es war die erste genaue Methode und Jahrzehnte lang die einzige. Prinzip und Ausführung sind außerordentlich einfach.«

Respirationsapparate nach dem Prinzipe von Regnault und Reiset.

Dem Respirationsapparate von REGNAULT und REISET liegt das Prinzip der Herstellung eines Kreisstromes zugrunde, wobei immer wieder dasselbe Gasquantum, nachdem es von Kohlensäure befreit worden ist, die Respirationskammer passieren muß und der verbrauchte Sauerstoff aus einem Gasreservoir ersetzt wird. Während dieser Apparat in seiner ursprünglichen Form nur die Untersuchung kleiner Tiere gestattete, hat HOPPE-SEYLER nach dem gleichen Prinzipe einen Apparat konstruiert, der in seinem Respirationsraum von etwa 5 cbm immerhin einen Menschen aufnehmen konnte. Ein großer und sehr vervollkommneter Apparat nach dem gleichen Prinzipe ist der von N. ZUNTZ und C. OPPENHEIMER konstruierte große Respirationsapparat des physiologischen Institutes an der landwirtschaftlichen Hochschule in Berlin mit einem Fassungsraume von 80 cbm. Eine Tretbahn, welche beliebige Bewegungen bergauf und bergab sowie eine genau dosierbare Zugarbeit ermöglicht, ist eingebaut. Auch kann die Trachea eines innen befindlichen Tieres durch Rohrleitungen mit Meßapparaten verbunden werden, derart, daß ein getrenntes Studium der Lungenatmung und des Gaswechsels durch Haut und Darm durchgeführt werden kann. Der Apparat ermöglicht es, durch besondere Vorrichtungen jede beliebige Temperatur, Luftfeuchtigkeit und (mit Hilfe von Ventilatoren) auch jede Luftbewegung auf Menschen einwirken zu lassen, auch den Gehalt der Luft an Sauerstoff und Kohlensäure abzuändern und so gewissermaßen jedes Klima künstlich zu erzeugen. Der Apparat kann sowohl nach dem Pettenkoferschen Prinzipe als auch nach demjenigen von REGNAULT und REISET arbeiten; gewöhnlich wird er in der letzteren Art benützt, wobei die Respirationsluft in einem 7 m hohen Turme durch Berührung mit einem System von Kühlröhren bis auf — 10° C abgekühlt und einem Regen von Kalilauge ausgesetzt und so vollständig von Wasserdampf und Kohlensäure befreit wird. Einen ähnlichen, für das Studium des Gasstoffwechsels des Säuglings bestimmten Apparat besitzt die Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf. Alkoholverbrennungsversuche darin haben für die Kohlensäure nur einen mittleren Fehler von 0,4 % ergeben, was als eine höchst achtenswerte Leistung bezeichnet werden muß[1]).

Respirationskalorimeter von Atwater und Benedict.

Als der vollkommenste bis jetzt konstruierte Apparat zum Studium des respiratorischen und des Gesamtumsatzes muß wohl der Apparat der amerikanischen Physiologen ATWATER und BENEDICT bezeichnet werden. Der Respirationsraum dieses Apparates ist ein mit Tisch, Bett und Klappstuhl versehenes Zimmer, in dem die Versuchsperson essen, trinken, schlafen, arbeiten und sich tagelang aufhalten kann. Das Zimmer ist mittels dreier Wände von einer doppelten Luftschicht umgeben. Es findet sich darin ein System von Wasserröhren, etwa nach Art einer Warmwasserheizung, das jeden Überschuß von Wärme wegführt; kennt man

[1]) **Literatur:** H. GERHARTZ (Bonn), Abderhaldens' Arbeitsmeth. 1923, Abt. IV, Teil 10, S. 289—308. — N. ZUNTZ und C. OPPENHEIMER, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 361, — A. SCHLOSSMANN, C. OPPENHEIMER und H. MURSCHHAUSER, Ebenda.

die Menge des Wassers, die den Apparat während des Versuches passiert hat und seine Temperaturzunahme, so kennt man auch die produzierte Wärmemenge. Es finden sich aber in den den Respirationsraum umgebenden Wänden ringsum Thermoelemente, sowie Systeme von Drähten zum Zwecke elektrischer Heizung. Die Thermoelemente sind mit einem Galvanoskop verbunden, dessen Nullstellung die Konstanz der Temperatur im Verlaufe des Versuches verbürgt. Ein Beobachter kontrolliert beständig die Nullstellung und korrigiert sogleich jede Abweichung, sei es durch Änderung des die Wände durchrieselnden Wasserstromes, sei es durch elektrische Heizung. So gelingt es leicht, die Temperatur eines Luftstromes von genau bekanntem Volumen derart zu regulieren, daß dieselbe beim Eintritte und beim Verlassen des Respirationsapparates die gleiche ist. Vorher und nachher entnommene Proben gestatten die Menge des vom Körper durch Lunge und Haut abgegebenen Kohlensäure- und Wasserquantums genau zu ermitteln. Entsprechende Vorkehrungen ermöglichen die Einführung von Speisen und Getränken, sowie die Entnahme der festen und flüssigen Exkrete. Werden dieselben nicht nur in bezug auf Stickstoff, Fett, Kohlehydrate und anorganische Bestandteile, sondern (mit Hilfe der Kalorimeterbombe) auch in bezug auf ihre Verbrennungswärme analysiert, so sind alle Vorbedingungen für eine vollständige Bilanz des Kraft- und Stoffwechsels geschaffen. Die Funktionstüchtigkeit des Apparates wird zn Beginn und am Ende jedes Experimentes durch Verbrennung eines genau bekannten Alkoholquantums kontrolliert. Um Ihnen einen Begriff davon zu geben, mit welcher Präzision der Apparat arbeitet, führe ich an, daß im Mittel von drei Jahren bei den Alkoholverbrennungsversuchen von der theoretisch berechneten Menge 100,0 % an Kohlensäure, 103,1 % an Wasser und 100,2 % an Wärme wiedergefunden worden sind[1]. Das sind prachtvolle und bewunderungswürdige Resultate, welche, so trocken sie klingen mögen, doch das Herz jedes Freundes exakter Naturforschung höher schlagen machen können.

Ein vervollkommnetes Respirationskalorimeter für kleinere Tiere ist von dem hervorragenden amerikanischen Stoffwechselphysiologen GRAHAM LUSK in New York eingerichtet und seit dem Jahre 1912 in einer ununterbrochenen Serie von Untersuchungen mannigfach verwertet worden[1].

Methode von Zuntz-Geppert.

Die großen Fortschritte der Stoffwechsellehre wären aber nicht möglich gewesen, wenn die mit den geschilderten umfangreichen, kostspieligen und komplizierten Apparaten gewonnenen Resultate nicht durch die Methode von ZUNTZ und GEPPERT[2] ergänzt worden wären. Dabei nimmt die Versuchsperson durch ein Mundstück atmosphärisehe Luft auf, während die Menge der Exspirationsluft durch eine Gasuhr gemessen wird; die Scheidung von In- und Exspirationsluft wird durch ein passendes Ventil ermöglicht. Ein kleiner Teil der Exspirationsluft wird automatisch von Zeit zu Zeit entnommen und in zwei Büretten volumetrisch analysiert. Außer der stabilen Form des Apparates hat ZUNTZ auch eine transportable Form desselben angegeben, die für Untersuchungen auf Reisen, bei Bergtouren

---

[1] Animal Calorimetry. Paper I—XXXV 1912—1927; Department of Physiology, Cornell University Medical College, New York, Journ. of biol. Chemistry Vol. 12, 1912 bis 1927, Vol. 74. — Auch Cornell University Medical Bulletin, letzter Bd.: Vol. 17 1927. — Beschreibung des Apparates: H. B. WILLIAMS, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12, p. 319. — Auch: Arch. of internal. Med. Vol. 15, p. 1915.

[2] Ausführlich: FRANZ MÜLLER (Berlin), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Abt. IV, Teil 10, S. 235—249.

und am Krankenbette bestimmt ist. Diese Methode eignet sich nur für kurzdauernde Versuche (Minuten bis einige Stunden), wie z. B. insbesondere für die Feststellung der Wirkung der Muskelarbeit, einzelner Nährstoffe und Medikamente u. dgl., nicht aber für die Ermittlung des normalen Stoffumsatzes in längeren Perioden. MAGNUS-LEVY urteilt über die Zuntzsche Methode folgendermaßen: »Zur genaueren Messung des tatsächlichen Umsatzes innerhalb der Tageseinheit oder längerer Fristen sind die 24stündigen Versuche unbedingt maßgebend. Nur aus ihnen lernt man den Nährstoffbedarf usw. wirklich scharf kennen; sie sind die exakte Unterlage für die quantitative Betrachtung der wissenschaftlichen wie der praktischen Ernährungsfragen geworden. Die Methode gestattet, die Summe aller Einflüsse auf den Stoffwechsel zusammenzufassen. Dagegen ist sie weniger geeignet zur genauen Feststellung der Größe jeder einzelnen äußeren Einwirkung. Wo es sich um eine möglichst scharfe Sonderung und Bestimmung solcher handelt, haben die kurzdauernden Versuche größere Bedeutung und, infolge der leichteren Technik, ein ungleich größeres Feld. Das gilt besonders dort, wo es sich um die Feststellung verhältnismäßig kleiner Unterschiede handelt.«

Neue Apparate von Francis G. Benedict und Cornelia G. Benedict.

Der unermüdliche Stoffwechselforscher FRANCIS G. BENEDICT hat in dem seiner Leitung unterstehenden Bostoner Ernährungslaboratorium einen neuen Typus von Respirationskalorimetern eingeführt. Er berichtet darüber folgendes[1]: »Neben der älteren, aus einer einzigen mehrwandigen Kammer bestehenden Form der Respirationskalorimeter sind in neuerer Zeit Kalorimeter nach dem Kompensationsprinzipe ausgebildet worden. Sie bestehen aus zwei zylindrischen Kammern aus dünnem Blech, die von einem gleichmäßigen Strome gekühlter Luft durchflutet werden. In die eine Kammer kommt das Lebewesen, dessen Wärmeentwickelung studiert werden soll; die andere enthält eine Einrichtung zur elektrischen Heizung, die ständig so reguliert wird, daß die in die beiden Kammern eingebauten elektrischen Thermometer gleiche Temperatur zeigen. Außerdem wurde der in die Ventilationsluft übergehende Wasserdampf und die Kohlensäure durch Absorption, die Verminderung des Sauerstoffes durch Analyse bestimmt, so daß der Apparat zugleich als Respirationskammer dient. Das zuerst gebaute kleine Modell dieses Kalorimeters lieferte so befriedigende Ergebnisse, daß zur Konstruktion eines Modells für erwachsene Menschen geschritten wurde. Die Zylinder aus 0,13 mm starkem Messingblech von 200 cm Länge und 70 cm Durchmesser wiegen nur 10 kg. Die Einstellung ist so rasch, daß plötzliche Änderungen im Wärmehaushalte, z. B. Entkleidung des vorher bedeckten Körpers, sehr gut zur Darstellung gelangen.«

FRANCIS G. BENEDICT und seine Gattin haben neuerdings auch einen sehr handlichen kleinen tragbaren Respirationsapparat[2]) für Bewegungsversuche und Laboratoriumsübungen konstruiert, der nur 2 kg wiegt und den man bequem auf den Rücken einer Versuchsperson packen kann. Das Prinzip dieses Apparates ist folgendes: Die Versuchsperson atmet sauerstoffreiche Luft aus einem geschlossenen Systeme. Dasselbe besteht aus einem Metallkasten mit beweglicher, luftdicht schließender Gummikappe, zwei Respirationsventilen und Gummischläuchen, die von und zu einem Mundstücke führen. Der Metallkasten ist zu zwei Dritteln mit Natronkalk gefüllt, welcher die Kohlensäure der durchlaufenden ausgeatmeten Luft absorbiert. Der von der Versuchsperson verbrauchte

---

1) F. G. BENEDICT, Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg 7. Oktober 1926.

2) F. G. BENEDICT, Boston med. and surg. Journ. 1925, Vol. 193, p. 807. — Derselbe mit CORNELIA GOLAY BENEDICT (Nutrition Laboratory of the Carnegie Institution of Washington), Physiol. Congress Edinburgh 1923. — Skandin. Arch. f. Physiol. 1923, Vol. 44, S. 87.

Sauerstoff wird in dem Systeme quantitativ durch eine einfache Luftpumpe von bekannter Kapazität ersetzt: Die Gummihaube steigt und fällt mit jeder Respirationswelle; ihr Kulminationspunkt liegt aber um so niedriger, je mehr Sauerstoff durch die Lungen der Versuchsperson verbraucht worden ist. Die Dimensionen des Apparates sind so gewählt, daß der Sauerstoffverbrauch aus dem System einige Zeit lang ohne die Gefahr des Sauerstoffhungers fortgesetzt werden kann. Die Messung der verbrauchten Sauerstoffmenge kann derart durchgeführt werden, daß aus einer kalibrierten Luftpumpe so viel Sauerstoff nachgefüllt wird, bis ein Knopf auf der Kuppe der Gummihaube wieder bis auf sein ursprüngliches Niveau gehoben wird.

Außer den genannten sind noch eine große Zahl von Respirationsapparaten konstruiert worden: so ein Mikrorespirationsapparat von H. Winterstein[1]), ein Respirationsapparat für kleine Tiere von Kestner[2]), ferner die Apparate von Haldane, Laulanié, Aggazzotti, Douglas, Knipping[3]) u. a.

Selbstregistrierende Respirationsapparate und Kalorimeter.

Ein besonderes Interesse verdienen noch die selbstregistrierenden Respirationsapparate und Kalorimeter[4]). So haben A. V. Hill und A. M. Hill[5]) ein selbstregistrierendes Kalorimeter angegeben, in dem Ratten 24 Stunden und länger belassen werden können und das mit einer Genauigkeit von 2% die Gesamtwärmeabgabe zu verzeichnen gestattet. So wurde z. B. festgestellt, daß mit Biskuit gefütterte Ratten um 13% mehr Wärme abgaben als fastende Tiere. — Fredericia in Kopenhagen[6]) hat einen Apparat für kleine Tiere konstruiert, der auf einer registrierenden Waage untergebracht ist und Sauerstoffverbrauch, sowie Kohlensäure- und Wasserproduktion mit großer Genauigkeit festzustellen gestattet. — Eine neue Methode zur graphischen Registrierung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung, somit des respiratorischen Quotienten, rührt von Dusser de Barenne und Bürger[7]) in Utrecht her. — Bei einem neuen Registrierapparate von Dethloff[8]) in Berlin wird Luft vermittelst eines Motors in geschlossenem Kreislaufe durch ein System Gasmesser A — Natronkalkflaschen → Kühlvorrichtung → Gasmesser B → Gasmesser A getrieben. Der Sauerstoffverbrauch wird auf spirometrischem Wege registriert; die Kohlensäureausscheidung jedoch wird aufgezeichnet als die sich zwischen den Gasmessern A und B ergebende Differenz, die durch die Absorption der Kohlensäure im Natronkalk bedingt ist. Die Kühlvorrichtung sorgt für die Nivellierung der Temperatur.

Grundumsatz.

Erhaltungsumsatz und Wachstum.

Die Möglichkeit, Respirationsversuche von sehr langer Dauer und unter annähernd normalen Verhältnissen an Menschen durchzuführen, gestattet es auch, den Erhaltungsumsatz oder Grundumsatz zu bestimmen. »Als Erhaltungsumsatz«, sagt A. Löwy, »kann diejenige unterste Größe des Umsatzes bezeichnet werden, welche (unter Ausschluß jeder momentanen Bedürfnissen dienenden oder vorübergehende Leistungen erzeugenden Organtätigkeit) erforderlich ist, um die dauernd ablaufenden

---

1) H. Winterstein, Zeitschr. f. biol. Technik 1913, Bd. 3; Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 46.
2) Goebbels, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Abt. II, Teil 10, S. 861—872.
3) Kestner, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Abt. II, Teil 10, S. 913—928.
4) Leschke, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Abt. II, Teil 10, S. 891—912.
5) A. V. Hill and A. M. Hill, Journ. of Physiol. 1913, Vol. 46, p. 81.
6) L. S. Fredericia, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 92.
7) J. G. Dusser de Barenne et Burger (Utrecht), Journ. de physiol. 1924, Vol. 59, p. 17. — Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 395—396. — Abderhaldens Arbeitsmeth., Abt. IV, Teil 10.
8) H. Dethloff (Charité, Berlin), Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 2240.

lebenswichtigen Funktionen zu bestreiten. Dieser Erhaltungsumsatz stellt für jedes erwachsene Individuum eine konstante Größe dar, die jahre- und jahrzehntelang konstant bleibt, sofern sich nicht die körperliche Beschaffenheit des Individuums wesentlich ändert)«.

Will man nun den Erhaltungsumsatz[1]) (Grundumsatz) bestimmen, so ist es klar, daß dies nur bei vollkommener Körperruhe und im nüchternen Zustande geschehen kann. Ich habe schon wiederholt Gelegenheit gehabt, zu betonen, in wie hohem Grade jede Art von Muskeltätigkeit den Umsatz steigert. JOHANNSON unterscheidet drei Arten von »Ruhe«: Die vollständige vorsätzliche Muskelruhe, die Bettruhe und die Zimmerruhe, bei welch letzterer es sich um eine Abwechslung von ruhigem Sitzen, Lesen, Schreiben und anderen leichten Beschäftigungen handelt. Es ist nun sehr lehrreich, daß der Umsatz bei Bettruhe schon um 20%, bei der Zimmerruhe aber gar um 50—60% höher ist, als bei der vorsätzlichen Ruhe. Sie werden also begreifen, daß die Ermittelung des Erhaltungsumsatzes eine keineswegs leichte Aufgabe ist. Handelt es sich doch darum, nicht nur die Tätigkeit der quergestreiften Muskeln, sondern auch diejenige der glatten Muskulatur des Magendarmkanals und der periodisch tätigen Drüsen auszuschalten. Daß dies nicht wörtlich zu nehmen ist, bedarf keiner Erwähnung; man hilft sich eben, so gut man kann, und pflegt so vorzugehen, daß man den Gaswechsel im nüchternen Zustande, etwa 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, in Ruhelage und unter sorgfältigster Vermeidung aller willkürlichen Bewegungen ermittelt. Tatsache aber ist es, daß bei ein und derselben Person unter diesen Bedingungen im Laufe vieler Jahre genau derselbe Sauerstoffverbrauch und dieselbe Kohlensäureproduktion in der Zeiteinheit beobachtet zu werden pflegt[2]). Der Zustand des Schlafens und Wachens spielt dabei keine wesentliche Rolle.

Klinische Bedeutung der Grundumsatzbestimmung.

Der Einfluß zahlreicher Faktoren auf den Grundumsatz ist in vielen Arbeiten studiert worden: der Einfluß des Schlafes, der Körpergröße und des Körpergewichtes, des Alters und Geschlechtes, der innersekretorischen Organe, insbesondere auch der Geschlechtsdrüsen, der psychischen Faktoren usw. Wer sich für die Einzelheiten dieser Untersuchungen interessiert, wird in A. LÖWYS Monographie (l. c.) Belehrung finden.

Hat die Klinik von der Untersuchung des Grundumsatzes Wesentliches zu erwarten? Die Frage darf wohl ganz entschieden bejaht werden! Nach P. LIEBESNY (l. c.) genügen für die praktische Bestimmung des Grundumsatzes Apparate (wie solche von BENEDICT, KROGH, SCHADOW), welche lediglich den Sauerstoffverbrauch bestimmen. Am bequemsten geschieht dies wohl mit Hilfe eines sauerstoffgefüllten Spirometers. Die Bestimmung der Kohlensäureabgabe erscheint aus von KROGH erörterten Gründen überflüssig. Die Sauerstoffaufnahme ist ein verläßliches Maß des Grundumsatzes. Es gilt dies aber keineswegs für die Kohlensäureabgabe, weil

---

1) **Literatur über Erhaltungsumsatz:** A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl., 1906, Bd. 1, S. 213, 222—225, 279—296. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 142—151, 159—190. — TIGERSTEDT, Ebenda, S. 510—517. — A. DURIG, Rona-Spiros Jahresber. d. Physiol., Bd. 5 I, S. 234—250. — P. LIEBESNY, Klin. Wochenschr. 1926, S. 50.

2) So hat z. B. A. LÖWY (Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 1797) bei einer Versuchsperson bei absoluter Ruhe und Nüchternheit folgenden Sauerstoffverbrauch (Kubikzentimeter pro Minute) beobachtet: Im Jahre 1888: 236·0, im Jahre 1895: 227·9, im Jahre 1901: 230·7, im Jahre 1902: 238·1, im Jahre 1903: 228·0. — G. LUSK und F. D. DU BOIS (Journ. of Physiol. 1925, Vol. 59, p. 213) haben bei demselben Manne im Zeitraume von 1913—1924 als Kalorienbedarf pro Stunde und Quadratmeter im Mittel 37,7 (Maximum 40,6, Minimum 34,8) Kalorien gefunden.

Patienten durch Überventilation größere Kohlensäuremengen abgeben und, umgekehrt, infolge verminderter Ventilation, Kohlensäure im Organismus zu speichern vermögen. Der mittlere Grundumsatz erwachsener Individuen beträgt rund 1 Kalorie pro Kilo und Stunde. Das bedeutet 24 Kalorien pro Tag und für ein Individuum von 60 Kilo: 1440 Kalorien. Es stimmt dies mit jenen Zahlen überein, die für das Stoffwechselminimum (s. Vorl. 68, S. 420) ermittelt worden sind (1400 bis 1700 Kalorien). Die Außentemperatur spielt bei Grundumsatzbestimmungen keine wesentliche Rolle. Wichtiger ist es, daß vor einer solchen Bestimmung eiweißreiche Mahlzeiten vermieden werden, um die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung (s. u.) auszuschalten. Vom klinischen Standpunkte praktisch bedeutungsvoll erscheint die Umsatzverminderung bei Hypothyreosen (Formes frustes des Myxödems) und die Umsatzsteigerung bei Hyperthyreosen und Basedowikern (in einem Umfange von 30—50%). Die Einflüsse der Hypophyse, der blutbildenden Organe und der Keimdrüsen erscheinen dagegen weit weniger eindeutig. (Vgl. Vorl. 30, S. 421, Vorl. 36, S. 512—513.)

Energiebilanz im Kindesalter und im fötalen Leben.

Es ist leicht verständlich, daß der Grundumsatz von Kindern, auf die Einheit des Körpergewichtes berechnet, größer ist als bei Erwachsenen. So fand FRANCIS G. BENEDICT den Grundumsatz pro Kilo und Stunde, der bei Erwachsenen mit rund 1 Kalorie bewertet wird, bei Kindern bis 20 Kilo: 2 Kalorien, bei solchen von 20—30 Kilo: 1,75 Kalorien und bei solchen von 30—40 Kilo: 1,5 Kalorien. Bei jungen Mädchen von 12 Jahren wurde der mittlere Grundumsatz mit 31 Kalorien pro Kilo und Tag, bei solchen von 18 Jahren nur mehr mit 22 Kalorien pro Kilo und Tag bewertet[1]). Der Umsatz von Knaben im Alter von 14—15 Jahren ist durchschnittlich um 11% höher gefunden worden als bei Erwachsenen[2]).

Eine besondere Beachtung verdient die Energiebilanz des Säuglings. Auffallenderweise ist der Umsatz beim Säugling auch bei Umrechnung auf die Oberflächeneinheit während der ersten Monate recht niedrig und erreicht, langsam aufsteigend, erst am Ende des 3. Monates das für das Kindesalter charakteristische Niveau[3]). Die energetische Betrachtungsweise, die zuerst von CAMERER in die Lehre von der Säuglingsernährung eingeführt worden ist, ist seitdem bei den Kinderärzten zu großem Ansehen gelangt. HEUBNER und RUBNER haben die Energiebilanz des Säuglings in systematischer Weise zu ermitteln gesucht, indem sie von den »Rohkalorien« der Nahrung die Kalorienmenge, die mit Kot und Harn verloren ging, abzogen und so die Menge von »Reinkalorien« ermittelten, welche dem Säugling wirklich zustatten kam. Wird die Zahl der dem Organismus zugeführten Rohkalorien durch das Körpergewicht dividiert, so gelangt man zum Energiequotienten HEUBNERS, welcher besagt, wieviel Kalorien ein Kind pro Kilo und Tag erhalten muß, um in befriedigender Weise zuzunehmen. Nach HEUBNERS Anschauungen vermag nun ein Brustkind bei gleicher Energiezufuhr mehr Spannkraft zu speichern als ein künstlich

[1]) FRANCIS G. BENEDICT, Boston med. and surg. Journ. 1923, Vol. 188, p. 147. — Proc. Amer. Philos. Soc. 1924, Vol. 63, p. 25. — Für die Berechnung des Grundumsatzes leisten Tabellen von BENEDICT und HARRISON gute Dienste. »Prediction tables« für Errechnung des Energiebedarfes basieren nach BENEDICT besser als auf der Sitzhöhe (PIRQUET) oder der Körperlänge (M. GRUBER) auf der Wärmeproduktion per Gewichtseinheit.

[2]) OLMSTEAD, BARR, DU BOIS, Arch. of internal Med. 1918, Vol. 21.

[3]) **Literatur über die Energiebilanz des Kindes:** L. LANGSTEIN, Ergebn. d. Physiol. 1905, Bd. 4, S. 851—890. — A. CZERNY und F. STEINITZ, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl. 1907, Bd. 1, S. 441—445. — E. MÜLLER (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 5, S. 193. — F. TANGL (Budapest), Pflügers Arch. 1904, Bd. 104, S. 453. — M. RUBNER und O. HEUBNER, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 1, S. 1. — P. REYHER (Berlin), Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 61, S. 553. — A. SCHLOSSMANN und H. MURSCHHAUSER (Düsseldorf), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 14. — L. LANGSTEIN und EDELSTEIN, Untersuchungen über den Gaswechsel bei Säuglingen. Abderhaldens Arbeitsmeth, Abt. IV, Teil 9, S. 367—410.

ernährtes Kind. Weitere Bilanzversuche stammen aus den Instituten von TANGL und von ZUNTZ; energetische Beobachtungen über den Nahrungsbedarf des Säuglings rühren von A. CZERNY und seinen Schülern, sowie von sehr zahlreichen Kinderärzten her. Direkte Messungen des Erhaltungsumsatzes hat in den letzten Jahren insbesondere SCHLOSSMANN in Düsseldorf mit Hilfe des schon vorerwähnten, allen modernen Anforderungen entsprechenden, Respirationsapparates ausgeführt. Die Säuglinge haben sich wider Erwarten bei den Respirationsversuchen ruhig benommen und auch längeren Hunger gut vertragen. Dabei wurde, unabhängig vom Alter, die Kohlensäureproduktion und der Sauerstoffverbrauch in erster Linie von der Oberfläche abhängig gefunden.

Der Grundumsatz von Frühgeburten scheint (auf die Oberflächeneinheit berechnet) kleiner als bei normalen, ausgetragenen Säuglingen zu sein[1]).

Was schließlich den Gaswechsel von Embryonen betrifft, scheint aus den Untersuchungen von BOHR und HASSELBALCH[2]) an bebrüteten Hühnereiern und an Meerschweinchenembryonen hervorzugehen, daß der Gaswechsel des Embryos, auf die Gewichtseinheit bezogen, denjenigen der Mutter ein wenig übertrifft.

Bedeutung der Oberflächenentwicklung und der Körpereiweißmasse.

Es ist leicht verständlich, daß beim Vergleiche verschiedener Individuen die Bestimmung des Erhaltungsumsatzes verschiedene Werte ergibt, die sich auch nicht ausgleichen, wenn man auf die Einheit des Körpergewichtes umrechnet. Kommt es doch nicht sowohl auf die Körpermasse, als vielmehr vor allem auf die aktive Protoplasmamasse an; ein muskelstarkes Individuum wird mehr Energie verbrauchen als ein gleich schweres, bei dem die Muskulatur durch den toten Ballast mächtiger Fettablagerungen vertreten ist. Worauf es aber in hohem Maße ankommt, ist, wie schon C. BERGMANN um die Mitte des vorigen Jahrhunderts richtig erkannt und H. v. HÖSSLIN (1888) kritisch erörtert, RUBNER jedoch erst wirklich bewiesen hat, die Oberflächenentwicklung[3]). Je größer dieselbe im Vergleiche zu der Körpermasse ist, desto größer ist ceteris paribus der Wärmeverlust; desto größer muß also auch die Wärmeproduktion sein, um die Körpertemperatur konstant zu erhalten. Da nun kleine Individuen im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine größere Oberfläche besitzen, werden sie relativ mehr Wärme produzieren müssen. Es hat sich in vielen Fällen herausgestellt, daß, während die Relation zwischen Umsatz und Körpergewicht schwankend erscheint, man zu annähernd konstanten Werten gelangt, wenn man die Stoffwechselgrößen auf die Einheit der Körperoberfläche umrechnet. An der Bedeutung dieses Faktors kann also sicherlich nicht gezweifelt werden. Die einseitige Betonung desselben dürfte aber, wie jede Einseitigkeit, über das Ziel hinausschießen.

RUBNER selbst hat festgestellt, daß der Unterschied zwischen dem Umsatze großer und kleiner Meerschweinchen auch dann noch deutlich zutage tritt, wenn der Wärmeverlust durch eine Umgebungstemperatur von 30° ausgeschaltet erscheint. Auch konnte ein analoger Unterschied im Umsatze von Kaltblütern (Fischen) von JOLYET und REGNARD sowie von KNAUTHE festgestellt werden, wo doch die Wärmeregulierung wegfällt. E. VOIT fand, daß der Erhaltungsumsatz bei schlecht genährten Individuen unabhängig von der Körperoberfläche mit der Abnahme der Körpereiweißmasse abnimmt. Man wird, meine ich, aus diesen Tatsachen, sowie aus den Einwänden von ZUNTZ und seinen Schülern den Schluß ziehen dürfen, daß der Erhaltungsumsatz außer von der Oberflächenentwicklung auch, und zwar anscheinend

---

1) Vgl. die Literatur bei A. DURIG, Jahresber. f. d. ges. Physiol. Bd. 5, S. 240.
2) BOHR und HASSELBALCH, Skandin. Arch. f. Physiol. 1900—1903.
3) Ausführlich: G. LEHMANN, Energetik des Organismus. Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 6, S. 570—582.

in erster Linie, von der Masse aktiven Protoplasmas und sicherlich noch von einer Reihe anderer Faktoren abhängt, die wir noch nicht vollkommen zu übersehen vermögen[1]). So gilt z. B. nach FRANCIS G. BENEDICT das Rubnersche Oberflächengesetz nicht mehr für den Fall pathologischer Abzehrung.

Auch E. TERROINE betont neuerdings, nach eingehender Erörterung der hier in Betracht kommenden Faktoren, die Bedeutung der Oberfläche für den Grundumsatz: »L'intensité de la production calorique restant réglée, à la température de la neutralité thermique, par la loi des surfaces[2]).«

Die mittlere Wärmeproduktion normaler Hunde pro Tag und Quadratmeter Körperoberfläche war von RUBNER mit 973 Kalorien bemessen worden. Neuere Untersucher fanden weit niedere Werte: LUSK und DUBOIS 772, KUNDE 771, STEINHAUS 761 Kalorien, BOOTHBY und SANDIFORD allerdings wiederum 941 Kalorien. Die hohen Werte werden so erklärt, daß die Tiere für die Untersuchung nicht genug an Stillliegen gewöhnt worden waren[3]).

Wachstumsgesetze.

Man hat sich nun weiterhin bemüht, die energetische Beobachtungsweise auch dem Studium des Wachstums zugute kommen zu lassen. Ich habe schon bei früherer Gelegenheit (Bd. 1, S. 437—438) erwähnt, welche Verdienste sich insbesondere TANGL und seine Mitarbeiter durch ihre Bemühungen, die zum Aufbau des Embryos erforderliche Entwicklungsarbeit festzustellen, erworben haben.

Nach TANGL[4]) ist in der ersten Zeit des postembryonalen Wachstums die spezifische Wachstumsarbeit, bezogen auf die Einheit der Trockensubstanz, nicht nur für alle Säugetiere, sondern auch für Seidenspinnerraupen gleich. In den späteren Wachstumsperioden sinkt nach RUBNER[5]) bei Säugern der »Nutzeffekt der Anwuchsbildung« stark ab; d. h. die Futtermengen, die zur Produktion von 1 kg erforderlich sind, steigen stark an[6]).

In bezug auf das Wachstum des Kindes hat C. OPPENHEIMER als erster die Aufmerksamkeit auf den Umstand gelenkt, daß, wenn man die Gewichtszunahme von Brustkindern gleichen Alters vergleicht, dieselbe der Menge aufgenommener Milch ungefähr proportional ist. Dann ist im Laboratorium von Graham Lusk gezeigt worden, daß das Wachstum von Ferkeln dem Kalorienwerte der aufgenommenen Nahrung parallel verläuft und Analoges wurde von ROST für junge wachsende Hunde des gleichen Wurfes dargetan, die mit Fleisch, Fett und Knochenasche ernährt worden waren[7]).

RUBNER ist nun durch seine systematischen und mühevollen Studien dazu gelangt, gewisse Gesetzmäßigkeiten für die Energetik des Wachstums zu statuieren.

Da ist zunächst das Gesetz des konstanten Energieaufwandes als Ausdruck der Beobachtung, daß die Kalorienmenge, die erforderlich

---

1) Vgl. A. LÖWY, Handb. der Biochem. 1908, Bd. 4, I, S. 186. — H. FRIEDENTHAL (Nicolassee bei Berlin). Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23, S. 437. — J. HOWLAND (Labor. Graham-Lusk, New York). Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 74, I.

2) E. TERROINE, Le metabolism de base. Referat auf der Société plénière de la Soc. de Biol. 1924, H. 5/6. Paris, Masson Édit.

3) MARGARETE M. KUNDE and A. STEINHAUS (Labor. v. Carlson), Amer. Journ. of Physiol. 1926, Vol. 76, p. 127.

4) F. TANGL, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 89, S. 283.

5) M. RUBNER, Ebenda 1924, Bd. 148.

6) Ausführliches in bezug auf Energetik des wachsenden Organismus: G. LEHMANN, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 584—596.

7) C. OPPENHEIMER, Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 42, S. 158. — M. B. WILSON, Amer. Journ. of Physiol. 1902, Bd. 8, S. 197. — E. ROST, Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt 1902, Bd. 18, S. 206.

ist, um das Gewicht eines neugeborenen Individuums (Pferd, Rind, Schaf, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen) zu verdoppeln, trotz der enormen Unterschiede der Zeiten, die bis zur Erreichung der Gewichtsverdoppelung vergehen, für die Gewichtseinheit bei allen Spezies annähernd die gleiche ist. Der Aufbau von einem Kilo Körpersubstanz erfordert etwa 4800 Kalorien. Eine Ausnahme macht jedoch der Mensch, bei dem etwa die 6fache Menge erforderlich ist. Während bei den genannten Tieren von 100 zugeführten Reinkalorien etwa 34 zum Ansatze kommen (Wachstumquotient = 34), vermag der Mensch nur etwa fünf davon zu retinieren. Aus dem Gesetze des konstanten Energieaufwandes folgt, daß je kürzer die Anwuchszeit ist, desto energischer sich der Kraftwechsel vollziehen muß. Da aber die Größe des letzteren, RUBNERS Anschauungen entsprechend, eine Funktion der Oberfläche sein soll, ergibt sich die Folgerung, daß kleinere Tiere schneller wachsen müssen. RUBNER hat aber auch versucht, eine Gesetzmäßigkeit für die Lebensdauer abzuleiten; er hat die Energiemenge berechnet, welche in einem Kilogramm lebenden Protoplasmas vom Stadium vollzogenen Wachstums bis zum Tode verbraucht wird und hat gefunden, daß dieselbe wiederum für alle untersuchten Haussäugetiere dieselbe ist. Doch auch hier wird dem Menschen eine Ausnahmsstellung eingeräumt, insofern sein Protoplasma die Fähigkeit haben soll, eine viel größere (etwa die vierfache) Energiemenge umzusetzen[1]).

So schmeichelhaft nun diese Ausnahmsstellung für die Angehörigen der Spezies Homo sapiens auch sein mag, so mußte eine von einer so auffallenden Ausnahme durchbrochene Gesetzmäßigkeit doch wohl von vornherein gegen die Gültigkeit des Gesetzes als solchen schwere Bedenken erwecken. Es hat sich nun auch weiterhin aus Beobachtungen, die von GERHARTZ im Laboratorium von Zuntz ausgeführt worden sind, ergeben, daß der Erhaltungsbedarf für den wachsenden Hund nicht etwa, im Sinne von RUBNER, eine einfache Funktion der Oberfläche ist[2]); insbesondere hat aber H. FRIEDENTHAL eine Reihe von Beobachtungen, die mit RUBNERS Wachstumsgesetzen durchaus nicht übereinstimmen, geltend gemacht[3]). Es wird für Sie jedenfalls wertvoller sein, wenn ich, statt meiner eigenen Meinung über diesen Gegenstand, das Urteil von N. ZUNTZ als eines der besten Kenner der Stoffwechselphysiologie, anführe: »Die Anschauungen RUBNERS von der (abgesehen vom Menschen) auffallend gleichmäßigen Energiemenge, welche der wachsende Organismus verbraucht, bis er sein Gewicht verdoppelt hat, sind inzwischen durch die Ermittlungen FRIEDENTHALS erschüttert und der Mensch aus der Sonderstellung, welche ihm zuzukommen schien, herausgerückt. Auch gegen den Gedanken, daß die lebende Substanz nach Umsetzung einer bestimmten Energiemenge in ihrer Leistung erschöpft sei, daß also der

---

[1]) M. RUBNER, Arch. f. Hygiene 1908, Bd. 66. Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung 1908. Kraft und Stoff im Haushalt des Lebens. Leipzig, Akad. Verlagsanstalt 1909. RUBNER hat sich später (Sitzungsber. d. preuß. Akad. 1911, S. 440) mit der Frage der Abnutzungsquote beschäftigt. Man hat berechnet, daß bei völlig stickstofffreier Kost etwa ein Tausendstel des gegesamten Stickstoffbestandes des Körpers täglich im Harn und Kot eliminiert wird, derart, daß im Laufe einiger Jahre eine völlige Wiedererneuerung aller Organe sich vollziehen müßte.

[2]) G. GERHARTZ (Labor. N. Zuntz), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 97.

[3]) H. FRIEDENTHAL, Berliner physiolog. Gesellschaft 3. Juni 1910, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 705; vgl. auch die Entgegnung von RUBNER.

natürliche Tod[1]) eintrete, wenn eine bestimmte Anzahl von Kalorien pro Kilogramm Körpersubstanz umgesetzt sei. kann man manche Bedenken nicht unterdrücken. Die Art aber, wie diese Gedanken entwickelt sind, gibt jedem naturwissenschaftlich Gebildeten eine Fülle von Anregungen[2])«. So meine ich denn, daß RUBNERS Bemühungen auf keinen Fall vergebliche sein und sicherlich der Erkenntnis des Wachstumsproblems zustatten kommen werden, wenngleich vielleicht noch viele Dezennien erforderlich sein dürften, um soviel Beobachtungsmaterial im Bereiche der verschiedenen Lebensformen auf breiter, vergleichend-physiologischer Basis zu sammeln, daß man dereinst an die Aufstellung allgemein gültiger Gesetzmäßigkeiten wird berangehen können.

Ob das Problem der Lebensdauer mit dem Probleme des Alterns von Katalysatoren unmittelbar zusammenhängt, möchte ich einstweilen dahingestellt sein lassen. Man ist nämlich darauf gekommen, daß die Wirksamkeit von Katalysatoren (wie Mangansuperoxyd) mit dem Altern allmählich absinkt. Ebenso sinkt die Aktivität der Enzyme im Körper angeblich von der Geburt an. Je höher die Temperatur, in desto schnellerem Tempo erfolgt dieses Absinken. Darum soll die mittlere Lebensdauer von Menschen in wärmeren Klimaten kürzer sein als in kälteren[3]).

Wachstumsbefördernde und -hemmende Faktoren.

Das Wachstum scheint nicht ganz stetig, vielmehr, wie die meisten Lebensvorgänge mit einer gewissen Periodizität zu erfolgen, wobei die Einflüsse der hormonalen Drüsen, insbesondere der Schilddrüse, Hypophyse. Sexualdrüsen, sowie der Thymus zur Geltung kommen mögen. Auch bei noch so gleichmäßiger Ernährung schwankt die Wachstumskurve in Wellenlinien. Auch ist der Wachstumstrieb keine ausschließliche Eigenschaft jugendlicher Zellen. Man hat beobachtet, daß Tiere, welche durch Nahrungsbeschränkung in ihrem Wachstum gehemmt worden waren, dieses bei reichlicher Ernährung noch hinterher rapid nachholten. Der Wachstumstrieb war hier bis in das Alter hinein latent geblieben[4]).

Beobachtungen an 5000 Straßburger Kindern während der Nachkriegszeit haben gelehrt, daß das Längenwachstum infolge der Kriegsunterernährung außerordentlich verzögert war[5]). Überhaupt scheint diese Ursache zu einer Verminderung der mittleren Körpergröße der europäischen Bevölkerung geführt zu haben[6]). Der nachteilige Einfluß der Ernährung mit »unvollständigen« Proteinen, insbesondere des Mangels an Tyrosin- und Tryptophankomplexen, ist schon früher erörtert worden. Eine Zulage von Prolin soll das Wachstum junger Ratten angeblich fördern[7]). — Sehr interessant ist die Feststellung, daß junge, mit künstlichem, fast kohlehydratfreiem Futter ernährte Ratten ein normales Wachstum und einen normalen Glykogengehalt ihrer Gewebe aufweisen können. Die für die intermediären

---

[1]) Die maximale Lebensdauer beträgt (nach ABDERHALDEN, Lehrb., 3. Aufl., 1915, S. 1485) für Mäuse, Ratten, Eichhörnchen, Meerschweinchen 5—7 Jahre, für Katzen. Schafe. Haushühner, Flußkrebse, Ameisen, Teichmuscheln, Blutegel 15 bis 20 Jahre, für Kanarienvögel 24 Jahre, für Rinder 30 Jahre, für Hunde 34 Jahre, für Turteltauben bis 40 Jahre, für Pferde bis 60 Jahre, für Störche bis 70 Jahre, für Esel, Gänse, Uhus, Raben, Papageien, Schwäne, Adler, Geier, Falken bis 100 Jahre und darüber. für Menschen bis 110—120 Jahre, für Elefanten 150—200 Jahre, für Schildkröten bis 150—300 Jahre.

[2]) N. ZUNTZ, Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1919, Bd. 10, Nr. 28.

[3]) DHAR (Allahabad), Journ. of phys. Chem. 1926, Vol. 30, p. 378.

[4]) H. ARON, Handb. d. Biochem. Ergänzungsbd. 1913, S. 613—674. — TH. B. OSBORNE and L. B. MENDEL (New Haven), Amer. Journ. of Physiol. 1916, Vol. 40.

[5]) E. SCHLESINGER, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1919, Bd. 22.

[6]) A. LIPSCHÜTZ, Einfluß der Ernährung auf die Körpergröße. Akad. Buchhandlung, Bern 1917.

[7]) BARNETT SURE (Arkansas), Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 59, p. 677.

Stoffwechselvorgänge und für den Muskelbetrieb erforderlichen Kohlehydrate konnten sonach während der ganzen Wachstumsperiode neu gebildet werden[1].

Nach Angaben mehrerer Forscher soll das Lezithin (verfüttert oder injiziert) das Wachstum junger Tiere erheblich steigern[2] (im Vergleich zu Kontrolltieren bis zu 60% Gewichtszunahme); das Wachstum von Tumoren dagegen soll durch Lezithin gehemmt, durch Cholesterin aber gefördert werden (vgl. Vorl. 10, S. 125 und Vorl. 40, S. 580).

Hinsichtlich des Baustoffwechsels der Mineralbestandteile des Organismus, insbesondere der Bedeutung von Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Phosphor und Chlor für den Anwuchs muß ich Sie auf eine Monographie von GEORG VON WENDT verweisen[3].

Als wachstumsbefördernde Faktoren für Kaulquappen führt ABDERHALDEN neuerdings an: Schilddrüse (ebenso wie Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkali), ultraviolette Lichtstrahlen, Cholesterin und Ergosterin sowie Ölsäure[4].

Energiewechsel nach Nahrungsaufnahme.

Physiologischer Nutzwert.

Wir wenden nunmehr dem Energiewechsel nach der Aufnahme von Nahrungsstoffen[5] unsere Aufmerksamkeit zu.

Wenn der Körper nach der Nahrungsaufnahme in vollständigem, sowohl stofflichem als auch energetischem Gleichgewichte bleiben soll, muß sich der Umsatz im Sinne einer Gleichung vollziehen, welche von ROBERT TIGERSTEDT in folgender Weise formuliert wird:

»Verbrennungswärme der Nahrung = Verbrennungswärme des Harnes und des Kotes + Wärmeverlust durch Wasserverdunstung, Kohlensäureabgabe, Leitung und Strahlung + Wärmeverlust durch Erwärmung der Ingesta + Wärmeverlust durch äußere nützliche Arbeit, die dem Körper nicht in Form von Wärme zurückerstattet wird.«

Wenn wir uns nun über den Nutzwert der Nährstoffe ins klare kommen wollen, müssen wir zunächst überlegen, daß der kalorische Energiegehalt eines Nährstoffes nur dann voll zur Geltung kommen kann, wenn er im Organismus vollständig verbrennt. Das ist nun tatsächlich bei den Fetten und Kohlehydraten der Fall, bei denen die Oxydation im Stoffwechsel bis zur Kohlensäure und bis zum Wasser verläuft. Anders dagegen verhalten sich die Eiweißkörper, die ja nicht vollständig zu Kohlensäure, Wasser, Stickstoff und Schwefelsäure verbrannt werden, deren Stickstoff vielmehr im Harne in Form von Harnstoff und vielen anderen organischen Verbindungen zum Vorscheine kommt. Will man daher den physiologischen Nutzwert des Eiweißes ermitteln, so muß man von jenem Energiegehalte, welcher durch Verbrennung von Eiweiß in der kalorimetrischen Bombe ermittelt wird, jene Energiemenge abziehen, welche mit dem Harne und dem Kote verloren geht; auch muß man überdies, wenn man genau sein will, die Quellungs- und Lösungswärme des Eiweißes, sowie die Lösungswärme der Harntrockensubstanz abziehen.

In einem Versuche RUBNERS[6] wurde z. B. für 1 g Muskeleiweiß direkt eine Verbrennungswärme von 5754,0 kleinen Kalorien gefunden;

[1] TH. B. OSBORNE, LAFAYETTE B. MENDEL and H. C. CANNON, Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 59, p. 13.

[2] HATAI, DEGREZ und ZAKY, CROHNHEIM und E. MÜLLER.

[3] G. v. WENDT (Helsingfors), Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 8, S. 190—204.

[4] E. ABDERHALDEN und HARTMANN, Pflügers Arch. 1927, Bd. 218, S. 261.

[5] **Literatur:** R. TIGERSTEDT, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 458—486. — I. E. JOHANSSON, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, Abt. IV, Teil 9, S. 230—366.

[6] Zit. nach T. TANGL, Ergebn. d Physiol. 1909, Bd. 3 II, S. 45.

davon gingen 185,4 Kalorien mit dem Kote und 1094,5 Kalorien mit dem Harne verloren. Ferner wurden 28,8 Kalorien als Lösungs- und Quellungswärme des Eiweißes und 21,5 Kalorien als Lösungswärme der Harnsubstanzen in Abzug gebracht. Es verbleiben somit 4423,8 kleine Kalorien als spezifischer physiologischer Nutzwert für 1 g Eiweiß. Für das Eiweiß der gemischten Kost des Menschen hat RUBNER einen etwas geringeren Nutzwert ermittelt und, wie schon erwähnt, folgende Standardzahlen aufgestellt:

1 g Eiweiß	4,1	große Kalorien
1 g Fett	9,3	» »
1 g Kohlehydrat	4,1	» »

Etwas abweichende Standardzahlen sind von ATWATER und von der ZUNTZschen Schule (Eiweiß 4,31, Fett 9,46, Stärke 4,18) aufgestellt worden. TIGERSTEDT gab als Standardwert für Fett 9,4, für Stärke 4,2 Kalorien an.

Wie genau diese Werte sind, geht aus folgendem hervor: RUBNER bestimmte bei einem Hunde die Wärmeproduktion und den Gaswechsel. Aus der Analyse dieses letzteren, sowie des Harnes und der Fäzes wurde berechnet, wieviel Eiweiß, Fett und Kohlehydrat tatsächlich verbrannt worden sei und wieviel Wärme dementsprechend der Hund produziert haben sollte. Der Vergleich dieser theoretisch berechneten mit der direkt beobachteten Wärmeproduktion ergab weitgehende Übereinstimmung (mit einer Differenz von nur ½—1%).

Bei einer vollständigen Bilanz des Energiestoffwechsels kommen demnach folgende Faktoren in Betracht: Menge und Zusammensetzung der Nahrung, Sauerstoffverbrauch, Kohlensäureabgabe, Harn- und Kotstickstoffausscheidung und Wärmeabgabe. Diese Faktoren sind in mannigfacher Kombination von VOIT, RUBNER, TIGERSTEDT, ZUNTZ sowie von ATWATER und BENEDICT bei ihren Berechnungen verwertet worden[1]).

Kalorischer Wert von Sauerstoff und Kohlensäure.

FRANCIS G. BENEDICT hat durch Vergleich von Wärmeproduktion und Sauerstoffverbrauch festgestellt, daß man mit recht großer Genauigkeit aus dem Sauerstoffverbrauche auf die Energieproduktion schließen kann. Es hat sich eine Gesamtenergieproduktion von im Mittel 3,34 Kalorien für 1 g Sauerstoffverbrauch ergeben[2]). Bei einem Verfahren aus dem Scheunertschen-Institute[3]) werden Nährstoffe oder Harn in einer Berthelotschen Bombe verbrannt, die mit einer genau gewogenen Sauerstoffmenge gefüllt worden war. Wird nun nach vollzogener Verbrennung eine Probe des in der Bombe enthaltenen Gasgemenges analysiert, so kann nicht nur der Kohlenstoff, sondern auch der Sauerstoffgehalt der verbrannten Substanz ermittelt und die Stoffwechselbilanz auf Grund der ermittelten Werte aufgestellt werden[3]).

Energiegehalt des Harnes.

Ein gewisser Bruchteil des in der Nahrung vorhandenen Energiegehaltes geht mit dem Harne verloren. Der kalorische Harnquotient Cal/N gibt an, wieviele Kalorien auf je ein Gramm ausgeschiedenen Harnstickstoffes entfallen. Derselbe ist von zahlreichen Untersuchern[4]) studiert worden. F. G. BENEDICT hat bei normalen

[1]) Näheres JOHANSSON l. c.

[2]) TIGERSTEDT l. c. S. 487. Neuerdings haben F. G. BENEDICT und E. L. FOX (Carnegie Inst. Boston, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 66, p. 783) ein neues Oxy-Kalorimeter, d. i. einen Apparat zur Messung des Sauerstoffverbrauches bei der Verbrennung von Nahrungsstoffen, beschrieben. Pro Liter verbrauchten Sauerstoffes (d. i. 1,43 g) ergab sich eine Energieproduktion: für N-reiche Substanzen 4,68 Kalorien, für Fette 4,7 Kalorien, für kohlehydratreiche Nahrung 5,0 Kalorien.

[3]) W. KLEIN und MARIE STEUBER, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 120.

[4]) RUBNER und HEUBNER, TANGL, A. LOEWY, SCHLOSSMANN und MORO, CASPARI und GLÄSSNER, ZUNTZ und Mitarbeiter, F. G. BENEDICT, PLESCH, STEYRER. — **Literatur** bei O. FÜRTH und H. KOZITSCHEK, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 96, S. 297.

Individuen denselben zwischen 7,3 und 8,94 (Mittel 8,09) gefunden. Ich habe bei meinen (gemeinsam mit HEDWIG KOZITSCHEK ausgeführten) Untersuchungen[4]) mich bemüht, die Technik der Harnkalorimetrie zu verbessern. Die Verbrennung des Harnrückstandes erfolgt dabei innerhalb der Berthelotschen Bombe in einem geräumigen Platintiegel auf einer Unterlage von Kieselgur. Bei chronisch unterernährten Individuen und bei kachektischen Krankheitszuständen verschiedener Art wurde nun eine Erhöhung der kalorischen Quotienten Cal/N beobachtet. Die höchsten Werte (12—14,5) wurden bei Tumoren, bei perniziöser Anämie und bei Sepsis gefunden, also in Fällen, wo es sich um einen fortschreitenden Zerfall von Organprotoplasma handelt. Diese Erscheinung steht anscheinend mit der vermehrten Ausscheidung unvollständig verbrannter Schlackenstoffe des Stoffwechsels (Oxyproteinsäuren u. dgl.) im Zusammenhange.

Umfang der Umsatzerhöhung durch Nahrungsaufnahme.

Man hat nun die Veränderungen des Stoffwechsels nach Aufnahme einer bestimmten Nahrung bis zum Abklingen der Wirkung verfolgt. Es hat sich dabei herausgestellt, daß jede Nahrungsaufnahme eine Steigerung des Gaswechsels im Gefolge hat, welche meist innerhalb 12 Stunden abklingt. Die Steigerung der Sauerstoffaufnahme und der Wärmebildung ist nach Aufnahme von Fett am geringsten, bei Kohlehydraten größer und bei Eiweiß am größten. MAGNUS-LEVY hat beobachtet, daß selbst nach Aufnahme von 200 g Butter oder Speck der Sauerstoffverbrauch 10% des Nüchternwertes selten überstieg, während nach Aufnahme einer Brotration in der ersten Stunde eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches bis 33% des Nüchternwertes betragen kann. Nach Fleischnahrung wurde eine starke und länger dauernde Steigerung des Gaswechsels beobachtet. In den Versuchen von JOHANSSON, LANDERGRÉN, SONDÉN und TIGERSTEDT wurde an den Eßtagen, verglichen mit den Hungertagen, eine durchschnittliche Zunahme von etwa 35% beobachtet. RUBNER hat bei einem Hunde den Kalorienbedarf ermittelt und dann an drei verschiedenen Tagen im entsprechenden Ausmaße eine ausschließlich aus Eiweiß bzw. Fett und Kohlehydrat bestehende Nahrung verfüttert; es ergab sich nun am Eiweißtage eine Vermehrung der Wärmeabgabe um 19,7%, am Fettage um 6,8%, am Kohlehydrattage um 10,2%[1]).

Nach überreichlicher Kohlehydratzufuhr ist allerdings die Umsatzsteigerung, die in diesem Falle als eine toxische aufzufassen ist, ganz erheblich größer. So sah PAUL HÁRI[2]), wenn er gefütterten Mäusen Traubenzucker in einer Menge von 10 g pro 1 kg Körpergewicht unter die Haut spritzte, nur eine Steigerung der Wärmeproduktion um 8—13%. Wurden dagegen hungernden Ratten Zuckermengen von etwa 30 g pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt, so beträgt die in diesem Falle sicherlich toxische Steigerung etwa 30%. Nach E. GRAFE löst überreichliche Kohlehydratkost ohne Eiweißzusatz eine sehr erhebliche Steigerung der Verbrennungsvorgänge aus. Diese kann z. B. beim Schweine maximal 60% betragen[3]). Fruktose gibt eine größere Wärmesteigerung als Glukose[4]). Die spezifisch-dynamische Kohlehydratwirkung tritt schneller ein, als die entsprechende Eiweißwirkung[5]).

Verdauungsarbeit.

Es fragt sich nun, wie diese Steigerung des Umsatzes zu deuten sei. Nach der Meinung älterer Autoren würde nun diese Steigerung des Stoffwechsels nicht von einer Verbrennung des resorbierten Materiales, vielmehr von der Verdauungsarbeit herrühren, welche letztere nicht nur die Arbeit der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, sondern auch die

1) Vgl. A. JAQUET, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 2 I, S. 478—486.
2) P. HÁRI (Labor. von Tangl), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 110.
3) E. GRAFE, Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116.
4) Nach GRAHAM LUSK, Medicine 1922, Vol. I.
5) SACHS, VAS und WIEDRICH, Wiener Arch. f. klin. Med. 1927, Bd. 14, S. 175.

erhöhte Inanspruchnahme des gesamten dazugehörigen Drüsenapparates umfaßt; auch die verstärkte Herz- und Atemtätigkeit muß wohl hier in Rechnung gesetzt werden. Daß ein erheblicher Anteil der Steigerung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme auf dieses Konto zu setzen sei, kann nicht wohl bezweifelt werden. Dagegen haben viele neuere Autoren gegen eine ausschließliche Betonung dieses Momentes Stellung genommen. Insbesondere aber sind gewichtige Zweifel geltend gemacht worden, ob die auffallende Steigerung des Umsatzes nach Eiweißnahrung, welche RUBNER als spezifische dynamische Wirkung der Eiweißstoffe bezeichnet hat, wirklich durch die Verdauungsarbeit hinreichend erklärt sei[1]).

Eine gewaltige Rolle spielt zweifellos die Verdauungsarbeit bei den Herbivoren, insbesondere wenn diese mit »Rauhfutter« ernährt werden. Schon bei mit Heu gefütterten Pferden erfordert die gesamte Verdauungsarbeit 48%, also etwa die Hälfte des im Futter enthaltenen Energiequantums; bei Strohfütterung ist ein Wert von 111% gefunden worden[2]). Das heißt also so viel, daß das Tier, um die Nahrung überhaupt nutzbar zu machen, mehr Energie aufwenden muß, als selbst bestenfalls in dieser Nahrung enthalten ist. Selbstverständlich bedeutet das ein recht schlechtes Geschäft. Es scheint, daß im allgemeinen die Verdauungsarbeit proportional dem Zellulosegehalte der Nahrung wächst[3]).

Es hat sich nun aber weiterhin herausgestellt, daß eine Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme auch dann prompt einzutreten pflegt, wenn man nicht hochorganisierte Nährstoffe als solche verfüttert, vielmehr deren tiefstehende Abbauprodukte etwa direkt in die Blutbahn einführt, wo also von einer Verdauungsarbeit gar keine Rede sein kann. So hat man Umsatzsteigerung nach parenteraler Zufuhr von Zuckerlösungen[4]), Milchsäure[5]), Ketonsäure und Aldehyden[6]), von hohen Fettsäuren[7]) sowie von Aminosäuren[8]) vielfach beobachtet und ist dazu gelangt, eine direkte Reizwirkung auf die Organzellen, eine »spezifisch-dynamische Wirkung«, anzunehmen.

Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung.

Jetzt soll uns die »spezifisch-dynamische Eiweißwirkung«[8]) etwas näher beschäftigen.

Ich bitte Sie, beachten zu wollen, daß die Annahme einer spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißstoffe zu dem »Gesetze der Isodynamie« keineswegs im Widerspruche steht. Während, dem letzteren zufolge, sich die verschiedenen Nährstoffe in bezug auf die Wärmebildung nach dem vollen Betrage ihres physiologischen Nutzwertes gegenseitig vertreten können, demnach mit dem vollen Energiebetrag an der Wärmebildung beteiligt sind, geht nach RUBNERS Auffassung gerade bei den Eiweißkörpern ein wesentlicher Energieanteil durch Umwandlung in Wärme für die Arbeitsleistung des Zellenlebens als solchen verloren.

---

[1]) Vgl. die ältere **Literatur** betreffend die spezifisch-dynamische Wirkung und die Verdauungsarbeit: L. B. MENDEL, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 457—460.

[2]) Nach N. ZUNTZ und HAGEMANN.

[3]) Nach O. KELLNER.

[4]) FALTA und BERNSTEIN.

[5]) LUSK.

[6]) C. NEUBERG.

[7]) N. ZUNTZ, vgl. die **Literatur** bei A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 266—267.

[8]) **Literatur über spezifisch-dynamische Eiweißwirkung:** R. TIGERSTEDT, Handb. d. Biochem. 1926, S. 496—501. — E. GRAFE, Ebenda S. 609—641. — A. DURIG, Jahresber. über d. ges. Physiol. 1926, Bd. 5 I, S. 242.

Da nun der Wärmebildung im Organismus des Warmblüters die Aufgabe zufällt, den Wärmeverlust an der Körperoberfläche zu kompensieren, ist RUBNER der Meinung, daß die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe am reinsten dann zutage treten wird, wenn man den Wärmeverlust an der Körperoberfläche durch eine entsprechend hohe Temperatur des umgebenden Mediums ausgeschaltet hat. RUBNER hielt daher einen Hund bei einer Temperatur von 33°, bestimmte zunächst seinen Grundumsatz im Hungerzustande, verabreichte ihm dann jeweilig eine aus Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat bestehende Nahrung mit einem dem Hungeraufwand entsprechenden Kaloriengehalte und beobachtete nunmehr die Wärmeproduktion. Dabei wurde eine Zunahme derselben beobachtet, welche beim Zucker 5,8%, beim Fett 12,7%, beim Eiweiß jedoch 30,9% betrug. Eine Eiweißnahrung, die dem Hungerbedarfe kalorisch gleichwertig ist, wird demnach nicht imstande sein, den Organismus im Gleichgewichte zu erhalten; vielmehr wird, wenn man den Energiebedarf im Hunger = 100 annimmt, eine Energiemenge von etwa 140 in Form von Eiweiß erforderlich sein, um das kalorische Gleichgewicht herzustellen.

Die Anschauungen über das eigentliche Wesen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung gehen zur Zeit noch weit auseinander. Mir für meine Person sind die Anschauungen von GRAHAM LUSK am sympathischesten, der das Wesen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in einer direkten oder indirekten Reizwirkung der Aminosäuren erblickt. Die alte Auffassung[1]), derzufolge eine erhöhte Tätigkeit der Verdauungsorgane das Wesentliche sei, ist wohl allgemein verlassen. Man neigt eher dazu, eine allgemeine Protoplasmareizung im Sinne RUBNERS dafür verantwortlich zu machen. Es könnten einerseits die durch Desaminierung frei werdenden Aminogruppen[2]) in den Zellmechanismus eingreifen. Es könnte dann nach erfolgter Desaminierung der Aminosäuren zu einer Zuckerbildung kommen und der kalorische Effekt mit dieser Synthese[3]) oder aber einer Verbrennung dieser Kohlehydratkomplexe zusammenhängen[4]). Es könnte der saure Charakter intermediärer Produkte wesentlich sein[5]). Es sind noch viele andere Deutungen möglich. Das sind Dinge, die wir heute noch unmöglich klar zu überblicken vermögen.

Die Anschauungen von Graham Lusk und das kalorische Verhalten von Aminosäuren im Organismus.

GRAHAM LUSK steht auf dem Standpunkte, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung auf einem chemischen Reizungsvorgange beruht, der außerhalb eines festen Zusammenhanges mit dem Ablaufe von Oxydationsvorgängen steht. Für Leistung äußerer Arbeit kann Eiweiß nur nach Abzug des auf die spezifisch-dynamische Wirkung entfallenden Energieanteiles herangezogen werden. Nicht alle Aminosäuren scheinen in dieser Hinsicht gleichwertig zu sein. In bezug auf das Alanin und das Glykokoll sind sich alle Untersucher einig. Das letztere steigert den Umsatz derart, daß sein ganzer Energieinhalt als Extrawärme erscheinen kann. (Wir wissen auch,

[1]) Nach N. ZUNTZ.

[2]) Nach E. GRAFE.

[3]) Nach MEYERHOF und GEELMUYDEN.

[4]) E. GRAFE (l. c. S. 636): »Die von LUSK und GRAFE festgestellte Tatsache, daß die dynamische Wirkung von Alanin und Glykokoll auch beim maximal diabetischen Hunde in annähernd gleicher Stärke auftritt als beim normalen, obwohl der aus den Aminosäuren gebildete Zucker quantitativ wieder ausgeschieden wurde, sprach gegen die von RUBNER allerdings sehr vorsichtig geäußerte Meinung, daß die Oxydation der desaminierten Aminosäuren die Ursache der dynamischen Wirkung sei.«

[5]) Nach F. G. BENEDICT.

daß das Glykokoll beim Phloridzintiere seinen ganzen Kohlenstoff als Extrazucker und seinen ganzen Stickstoff als Harnstoff zu eliminieren vermag.) Es ist keineswegs gesagt, daß die Aminosäuren als solche die dynamische Wirkung ausüben müssen; es könnte sich auch um Keto- oder Oxysäuren handeln, die aus ihnen im intermediären Stoffwechsel entstehen. Die Hydrolysate von Proteinen verhalten sich wie die Proteine. Doch liegen die Verhältnisse recht kompliziert und man gewinnt den Eindruck, daß bei der spezifisch-dynamischen Wirkung noch Faktoren unbekannter Art mitspielen. Keinesfalls ist die dynamische Wirkung verschiedener Proteinsubstanzen ihrem Glykokoll- und Alaningehalte direkt proportional[1]).

In teilweisem Widerspruche zu den Angaben der amerikanischen Autoren sind Terroine und Bonnet der Meinung, daß Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Valin und Leuzin, also alle aliphatischen Aminosäuren, Extrawärme genau proportional ihrem Stickstoffgehalte produzieren (118 kleine Kalorien pro Millimol N); die zyklischen Aminosäuren des Eiweißmoleküles aber noch etwas mehr davon[2]).

O. Meyerhof hat die bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß die Atmung überlebender Leberzellen durch den Zusatz von Aminosäuren gesteigert wird, wobei sich gleichzeitig Desaminierungsvorgänge geltend machen[3]).

Wie weit entfernt wir aber von einem klaren Verständnisse aller derartigen Vorgänge sind, mag man aus einer neuen Untersuchung aus Otto Kestners Laboratorium[4]) ersehen: Die so charakteristische Stoffwechselsteigerung, welche Glykokoll und Alanin nach Zufuhr auf dem Darmwege zu geben vermögen, ist bei intravenöser Zufuhr vermißt worden[5]) und deckt sich nicht mit dem Abbau der Aminosäuren im Körper. Man hat daraus den Schluß gezogen, »die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung könne demnach nicht auf einem stoffwechselbefördernden Reize der Aminosäuren oder deren Stoffwechselprodukten auf die Zellen des Körpers beruhen«.

Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung von physiologischen Faktoren.

Die spezifisch-dynamische Wirkung ist von den verschiedensten physiologischen Faktoren weitgehend abhängig. So machen sich beispielsweise hormonale Einflüsse geltend: Komplette Thyreoidektomie kann eine allmähliche Abnahme und ein schließliches Verschwinden der spezifisch-dynamischen Wirkung veranlassen, welche durch Schilddrüsenfütterung wiederhergestellt oder auch über die Norm erhöht werden kann[6]). P. Liebesny[7]) hat gefunden, daß sich die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung beim normalen Menschen nach Genuß von 200 g gebratenen Fleisches und 100 g Brot in einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches über den Ruhe-Nüchternwert um 20—40%, Mittel 30%, äußert. Eine Verminderung dieses Effektes wird bei Erkrankungen der Hypophyse und bei Fett-

---

[1]) Graham Lusk, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 13 und 1915, Vol. 20. — Physiologenkongr. Groningen 1913. — Medicine 1922, Vol. 1. — Weiss and Rapport, Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 60. — Rapport, Ebenda 1924, Vol. 60 und 1926, Vol. 71. — Rapport and Beard, Ebenda 1927, Vol. 73.

[2]) Terroine et Bonnet (Strasbourg), C. R. 1926, Vol. 182, p. 941. — Ann. de Phys. 1926, Vol. 2, p. 488.

[3]) O. Meyerhof, K. Lohmann, R. Meier, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 157, S, 490.

[4]) Rahel Liebeschütz-Plaut und H. Schadow (Hamburg), Pflügers Arch. 1926, Bd. 214, S. 536.

[5]) Beachtenswerterweise hat auch P. Liebesny (Wiener Physiol. Inst., Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144, S. 308) bei parenteraler Eiweißzufuhr einen spezifisch-dynamischen Effekt vermißt.

[6]) Jacquet und Svenson, Rolly, Abelin, E. J. Baumann and Louise Hunt (Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 64, p. 709). — Nach Miyazaki und Abelin (Bern, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 149) nimmt nach Schilddrüsenfütterung nicht nur die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, sondern auch die analoge dynamische Wirkung von Kohlehydraten und Fetten zu. Die Stoffwechselwirkung von Schilddrüsenstoffen wurde erhöht gefunden, wenn man gleichzeitig mit den Schilddrüsenstoffen Rohrzucker und Phosphate zugeführt hatte.

[7]) P. Liebesny (Physiol. Inst. der Wiener Universität), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144, S. 308.

sucht hypophysären Ursprunges beobachtet, wobei zu bemerken ist, daß nicht jede Art von Fettsucht mit der Hypophyse zusammenhängt und daß jene Fälle, wo ein derartiger Zusammenhang nicht besteht, eine Veränderung der spezifisch-dynamischen Wirkung vermissen lassen. Nach einseitiger Specknahrung bei Ratten erscheint der Grundumsatz herabgesetzt; dabei erscheint die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung erheblich vermindert oder ganz annulliert[1]). Umgekehrt erscheint sie bei unterernährten Individuen abnorm groß. Sie ist z. B. bei Typhusrekonvaleszenten zunächst verdoppelt gefunden worden. In späteren Stadien der Rekonvaleszenz, wenn der Patient stark an Gewicht zunimmt und Stickstoff retiniert, schlägt allerdings die dynamische Wirkung ins Gegenteil um, bzw. sie wird abnorm klein. Während bei nüchternen Enten eine thermische Hyperpnoe erst über 29° eintritt, erscheint unter Einwirkung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung diese Grenze bis auf 24° heruntergedrückt[2]). Man hat weiterhin eine Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung vom Lebensalter, von sexuellen Phasen (Schwangerschaft), von der Erregbarkeit des vegetativen Systems und von den verschiedensten pathologischen Zuständen angenommen; doch kann ich hier darauf nicht näher eingehen.

Energiewechsel unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Abhängigkeit des Energiewechsels von der Muskeltätigkeit.

In wie gewaltigem Maße der Energieumsatz vor allem von der Muskeltätigkeit beeinflußt wird, geht aus den unmittelbar vorangegangenen Vorlesungen über Nahrungsbedarf u. dgl. sowie aus denjenigen, welche von der Energetik des Muskels und den Quellen der Muskelkraft (Bd. I, Vorl. 20 und 21) gehandelt haben, ausreichend hervor. Ich möchte das dort Gesagte nur noch durch einige Beispiele ergänzen.

Man hat z. B. den Energieaufwand beim Reiten ermittelt. Wird der Grundumsatz = 100 gesetzt, so werden beim Reiten im Schritt bereits 200, im Trab 600, im Galopp gar 750 Energieeinheiten verausgabt[3]).

Der Energieaufwand beim Marschieren und Bergsteigen ist insbesondere von der Zuntzschen Schule in einer langen Reihe von Untersuchungen, auf die hier nicht genauer eingegangen werden kann, ermittelt worden. Wichtig ist die Steigkonstante nach ARNOLD DURIG, auf deren Bedeutung A. FLEISCH[4]) neuerdings hingewiesen hat: Um den Energieverbrauch für die reine Steigarbeit zu bestimmen, wird vom gesamten Sauerstoffverbrauche beim Bergsteigen vorerst dasjenige Quantum Sauerstoff subtrahiert, das beim Horizontalmarsch mit der gleichen Geschwindigkeit verbraucht worden wäre. Die noch verbleibende Sauerstoffmenge wird dann durch die Anzahl geleisteter Meterkilogramme Steigarbeit dividiert. Es resultiert so die Steigkonstante nach DURIG als Ausdruck des Energieverbrauches pro Meterkilogramm bei reiner Steigarbeit. Die Steigkonstante ist bis gegen 28 % Steigung unabhängig von der Steigung und beträgt 7—7,5 Grammkalorien Man hat daraus einen Nutzeffekt von 33 % errechnet (vgl. Bd. I, Vorl. 20, S. 272—273), was so viel heißen

---

1) HONDA (Labor. von Asher, Bern), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 173.
2) J. GIAJA et MALES (Belgrad), C. R. soc. de Biol. 1927, Vol. 96, p. 1013.
3) J. GELDRICH (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 188, S. 1.
4) A. FLEISCH mit STUDER und SIGRIST, Schweizer Med. Wochenschr. 1926, Nr. 28; Pflügers Arch 1926, Bd. 212, S. 105, 741.

will, daß von der freiwerdenden Energie ein Drittel in mechanische Arbeit und zwei Drittel in Wärme umgesetzt werden. Ist die Bahnneigung steiler, so wird die Steigkonstante größer und der Nutzeffekt geringer. 1 m reiner Steigarbeit ist äquivalent 17,7 m reiner Marscharbeit auf horizontalem Boden[1]). — Eine neue selbstregistrierende graphische Methode von Dusser de Barenne und Burger in Utrecht[2]) (s. o.) gestattet die genaue Verfolgung des Energieaufwandes bei Arbeitsversuchen an Menschen.

Die Lehre von den Stoffwechselvorgängen bei niederen, poikilothermen Wirbeltieren und bei den Wirbellosen ist eine Wissenschaft der Zukunft. Zwar ist schon mancherlei Material angehäuft worden[3]), doch fällt es hier noch schwer, gedankliche Zusammenhänge abzuleiten.

M. Rubner[4]) hat sich die Frage vorgelegt, inwieweit die von ihm für Säugetiere abgeleiteten Gesetzmäßigkeiten auch für niedere Lebewesen gelten. Da hat sich beispielsweise ergeben, daß der Energieverbrauch bei Fischen, verglichen mit demjenigen bei Säugern sehr gering ist: beim Säuger im Mittel pro Tag und Quadratmeter Oberfläche etwa 800 Kalorien, bei Fischen dagegen nur 30 Kalorien. — Ein neugeborenes Kaninchen verdoppelt in 6 Tagen sein Gewicht, ein kleiner Hecht aber erst in 9 Monaten. — In den Gang des Wachstums bei Kaltblütern können sich Wachstumspausen von fast unbegrenzter Dauer einschieben. Es macht den Eindruck, daß die Oberfläche, welche als regulierendes Prinzip für den Energieverbrauch der Warmblüter eine so große Rolle spielt, bei niederen Tieren keine dominierende Bedeutung für den Kraftwechsel für sich in Anspruch nehmen kann.

Man hat es nicht an Bemühungen fehlen gelassen, um brauchbare Respirationsapparate für Süß- und Seewassertiere zu bauen. Solche sind insbesondere von Regnault und Reiset, Jolyet und Regnard, Zuntz und Knauthe sowie von Winterstein konstruiert und mannigfach verbessert worden. Eine große Anzahl von Untersuchungen betreffen die Anwendbarkeit der RGT-Regel und die Abhängigkeit des Gaswechsels der verschiedensten Tierformen von der Temperatur, Jahreszeit, Körpergröße und Körperoberfläche, von der Nahrungsaufnahme, vom Sauerstoffpartiardruck usw.

Die Unterschiede zwischen der Intensität des Stoffwechsels bei verschiedenen Tierformen sind gewaltig. So fanden beispielsweise Jolyet und Regnard[5]) das Volumen absorbierten Sauerstoffes pro Kilo Tier und Stunde in Kubikzentimetern: Bei einem Seestern 32, beim Blutegel 23, bei Muscheln 12—15, bei einer Krake 44, bei verschiedenen Krebsen 38—132, bei Süßwasserfischen 29—56, bei Seewasserfischen 45—171.

Spätere Untersucher fanden bei Seerosen[6]) vergleichbare Werte von 13—20, bei Seewalzen[7]) 2—13, bei Muscheln[8]) 2—16, bei Regenwürmern[9]) 51—172, bei Schnecken[10])

---

[1]) A. Fleisch mit Studer und Sigrist, Schweitzer Med. Wochenschr. 1926, Nr. 28; Pflügers Arch. 1926, Bd. 212, S. 105, 741.

[2]) Dusser de Barenne und Burger, Pflügers Arch. 1927, Bd. 218, S. 222, 239.

[3]) **Literatur über den Gesamtstoffwechsel niederer Tiere:** O. v. Fürth, Vergl. Chem. Physiol. der niederen Tiere, Jena 1903, S. 112—139. — W. Crohnheim und I. Päohtner, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 291—340. — F. N. Schulz, Ebenda, S. 341—448.

[4]) M. Rubner, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 148.

[5]) Vgl. O. v. Fürth l. c. S. 130.

[6]) Trendelenburg.

[7]) Cohnheim, Pütter.

[8]) Weinland, Parnas, Mitchell.

[9]) Lesser, Konapacki, Pott, Vernon, Thunberg.

[10]) Joel, Thunberg, Hesse.

82—319, bei verschiedenen Krustazeen [1]) 30—212. Besonders zahlreiche Untersuchungen dieser Art liegen über die verschiedensten Insektenformen [2]) vor. Hier sind die Maßzahlen für die Intensität des Stoffwechsels ganz unvergleichlich höher. So betrug die O_2-Aufnahme pro Kilo und Stunde für Maikäfer [3]) bei 20° 930 ccm, bei 30° 1600 ccm, bei 40° 3000 ccm, für Fliegen [3]) bei 10° 960 ccm, bei 20° 3100 ccm, bei 30° 5800 cmm, bei 40° 9600 ccm. — Jedoch auch die niederen Tierformen (wie Infusorien [4]), Spongien [5]), Medusen [6]), Seerosen [7]), Ascariden [8]) und Blutegel [9]) sind in bezug auf ihren Energiewechsel wiederholt untersucht worden.

Stoffwechsel im Greisenalter und bei Kachexien.

Wie verhält sich der Energiewechsel im Greisenalter und bei kachektischen Zuständen [10])? Nach übereinstimmenden Angaben zahlreicher Untersucher [11]) wird man nicht daran zweifeln dürfen, daß des Lebens Flämmlein tatsächlich im Greisenalter weniger hell leuchtet als in der Jugend. Man hat den Grundumsatz von Greisen um rund 12% niederer geschätzt, als denjenigen rüstiger jüngerer Menschen. Man hat beobachtet, daß Greise zwischen 73—81 Jahren von 50—60 kg Gewicht auch bei sehr reichlicher Nahrungszufuhr nicht mehr Energie als 1400 bis 1700 Kalorien wirklich zu verbrauchen vermochten. Man hat festgestellt, daß, wenn Soldaten während der Nachtruhe in der Respirationskammer 5,8 g CO_2 pro Kilo produzierten, Studenten 5,0 g, Greise aber nur 4,6 g ausschieden usw. [12]).

Wenig einheitlich sind dagegen die Resultate bei verschiedenen Kachexien. Auch bei schweren Anämien kann sich Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion sicherlich innerhalb normaler Grenzen halten. Schon VOIT und PFLÜGER hatten gelehrt, daß die Zellen in ihren Verbrennungsprozessen von der Menge des Sauerstoffes, der ihnen auf dem Blutwege zugeschleppt wird, innerhalb weiter Grenzen unabhängig sind, dieselben vielmehr in erster Linie ihren eigenen Bedürfnissen anpassen.

Einfluß klimatischer Faktoren auf den Stoffwechsel.

Eine wichtige und interessante Frage betrifft den Einfluß des Klimas auf den Energiewechsel [13]).

FRANCIS G. BENEDICT [14]) hat mit seiner ausgezeichneten Technik bei einer Anzahl in Amerika untersuchter Chinesinnen und Japanerinnen den Grundumsatz um etwa 10% gegenüber Engländerinnen und Amerikanerinnen erniedrigt gefunden und war geneigt, dies als eine Eigentümlichkeit der Orientalen anzusehen. Auch ein Untersucher in Hongkong [15]) hat den Grundumsatz chinesischer Studenten gegenüber den Duboisschen Standardwerten um 10% erniedrigt gefunden. Der Deutung dieser Erscheinung als einer Rasseneigentümlichkeit steht aber der Umstand im Wege,

---

1) COHNHEIM. HENZE, BRUNOW, LUNDSTEDT.
2) BISHOP, BODINE, v. BUDDENBROCK und ROHR, KROGH, NECHELES, THUNBERG, VERNON, WEINLAND.
3) BATTELLI und STERN.
4) WACHENDORF.
5) PÜTTER.
6) VERNON, HENZE, J. LOEB und WASTENEYS, WINTERSTEIN.
7) TRENDELENBURG, HENZE, PÜTTER.
8) BUNGE, WEINLAND.
9) PÜTTER.
10) **Literatur:** L. PINCUSSEN, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 489 ff. — R. TIGERSTEDT, Ebenda, S. 542—543.
11) SANDEN und TIGERSTEDT, ECKHOLM, MAGNUS-LEVY und FALCK u. a.
12) Vgl. die Tabelle bei PINCUSSEN l. c. S. 500.
13) **Literatur:** A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 231—232. — A. DURIG, Jahresber. f. d. ges. Phys. 1926, Bd. 51, S. 241.
14) FRANCIS G. BENEDICT und Mitarbeiter, Amer. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 63, p. 449.
15) H. G. EARLE (Hongkong), Physiol. Kongr. Stockholm 1926. — Skand. Arch. 1926, Vol. 49.

daß auch Angehörige anderer Rassen, insbesondere auch Engländer, in Hongkong einen gleich niedrigen Umsatz zeigten.

Man hat früher gemeint, daß beim Übergange aus einem gemäßigten in ein heißes Klima zunächst die Ernährung Schaden leide und dadurch der Energiewechsel beeinträchtigt oder aber durch einen übermäßigen Zerfall von Körpermaterial abnorm erhöht sei; daß aber, sobald erst die Akklimatisierung wirklich vollzogen sei, Nahrungsaufnahme und Energiewechsel sich auf ein ganz normales Niveau einstellen. Neue Beobachtungen im tropischen Brasilien an Akklimatisierten und Negern[1], solche aus Niederländisch-Ostindien[2]) sowie solche im Wüstenklima[3]) sprechen aber doch sehr dafür, daß die Anpassung an ein heißes Kilma eine Verminderung des Grundumsatzes mit sich bringe.

Wie sehr ein vorübergehender Aufenthalt am Meeresufer den Stoffwechsel »umzustimmen« vermag, haben sicherlich viele von Ihnen schon am eigenen Leibe wohltätig erfahren. Man hat z. B. beobachtet, daß Berliner Kinder, die nach Norderney gebracht worden waren, zwar nicht an Gewicht, wohl aber an Muskulatur zuzunehmen pflegten. Es bestand Stickstoff- (d. i. Eiweiß-) Retention; auffallend waren die geringen Harnmengen[4]. Schulkinder der arbeitenden Klassen, die aus Berlin in eine Walderholungsstätte in der Nähe der Großstadt gebracht worden waren, zeigten keine auffallende Verschiebung des Nettobedarfes (1445—1500 Kalorien pro Quadratmeter[5]). Beim Aufenthalt an der Nordsee schnellte der Nettobedarf aber auf 2700 Kalorien pro Quadratmeter empor. Dennoch zögert A. Löwy[6]), dem Seeklima eine unmittelbare Wirkung auf den Erhaltungsumsatz zuzugestehen. Franz Müller hat auf Grund seiner Versuche an Kindern in Kolberg an der Ostsee keine Erhöhung des Gaswechsels bei ruhigem, warmem Wetter, vielmehr nur im Gefolge von Wind und Kälte gefunden[7]).

Einfluß der Belichtung.

Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Lichtstrahlung[8]) dürfte von älteren Physiologen ganz erheblich überschätzt worden sein. Abgesehen davon, daß es Tiere gibt, die dauernd im Dunkeln leben, haben Versuche an Pferden, die jahrelang in Bergwerken arbeiteten, ohne jemals von der Sonne beschienen zu werden, weder eine Veränderung des Stoffwechsels, noch eine Verminderung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit erkennen lassen. Eingehende Versuche, die von Arnold Durig, Hermann v. Schrötter und Nathan Zuntz[9]) auf Teneriffa und in den Schweizer Alpen ausgeführt worden sind, haben zwar ergeben, daß sowohl während wie nach einer intensiven Belichtung unter Umständen Veränderungen in der Atemmechanik auftreten können. »Die Höhe des Erhaltungsumsatzes aber wurde im allgemeinen durch die Belichtung nicht nachweislich verändert. Jene Erscheinnngen, die noch am eindeutigsten als Folge und Begleiterscheinung intensiver, direkter Einwirkung des Lichtklimas anzusprechen sind, waren eine Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung und bei manchen Personen eine Steigerung der Ventilation und Pulsfrequenz. Ein wesentlicher Einfluß dürfte der Belichtung bei dem Zustandekommen der bisher im

---

1) O. de Almeida, Journ. de Physiol. 1924, Vol. 22, p. 12; 1920, Vol. 18, p. 713, 958.
2) Knipping, Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 1923, Vol. 27, p. 169, — Zeitschr. f. Biol. 1923, Vol. 78, p 259.
3) Bickl, A. Löwy, Wohlgemuth, Schweitzer.
4) Erich Müller und Franz Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 29.
5) C. Häberlin und Franz Müller, Veröffentl. d. Zentralst. f. Balneol. Bd. 2, S. 310; Jahresber. f. Tierchem. 1915, Bd. 45, S. 325,
6) A. Löwy l. c. S. 233.
7) Franz Müller, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1029.
8) **Literatur:** L. Pincussen, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 238—240.
9) A. Durig, H. v. Schrötter und N. Zuntz, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, S. 469.

Höhenklima im Respirationsversuche beobachteten Erscheinungen nicht zuzuschreiben sein.«

Beeinflussung des Gesamtumsatzes durch chemische Agenzien.

Schließlich noch einige Worte über den Einfluß chemischer Agenzien auf den Erhaltungsumsatz[1]. Höchst markant ist vor allem die Wirkung der Blausäure, welche die Zellen der Fähigkeit beraubt, den Sauerstoff zu verwerten und welche daher einen steilen Abfall des Gaswechsels bewirkt[2]. Weder Phosphor noch Arsen beeinflussen den Stoffwechsel in gleich eindeutiger Weise: Wenn Atropin den Grundumsatz merklich herabsetzt, Pilokarpin ihn aber deutlich steigert, so ist dies vielleicht durch die gleichzeitige Herabsetzung bzw. Steigerung der Drüsentätigkeit ausreichend erklärt. Hypnotika (wie Morphin, Codein, Chloralhydrat) scheinen die Oxydationsprozesse nicht wirklich herabzudrücken. Eine Verminderung des Gaswechsels kann dabei natürlich indirekt durch gesteigerte Muskelerschlaffung und Muskelruhe bewirkt werden. Ebensowenig tritt bei der Mehrzahl der Antipyretika eine Herabdrückung der Oxydationsprozesse eindeutig zutage. Eine Ausnahmestellung nimmt das Chinin ein. Wenn auch hier die Herabsetzung des Stoffwechsels beim normalen Individuum nicht sehr wesentlich ist, so setzt es doch beim Fiebernden die Wärmebildung herab, und zwar anscheinend dadurch, daß es die Oxydationsprozesse in den Organzellen einschränkt. Für uns hier interessant ist die stoffwechselsteigernde Aktion von Alkalien[3] (wie sie nach reichlicher Zufuhr von kohlensaurem Natron zutage tritt). Umgekehrt drückt Säurezufuhr den Stoffwechsel merklich herab. Die von Chvostek (1898) vertretene Anschauung, daß es sich hier, ähnlich wie bei der Blausäurevergiftung, um eine Art innerer Erstickung handle, wobei die Zellen die Fähigkeit einbüßen, den Sauerstoff zu verwerten, ist durch neuere Untersuchungen[4] bekräftigt worden. Bei schwerer Salzsäurevergiftung kann der Gaswechsel von Kaninchen auf die Hälfte eingeschränkt erscheinen.

---

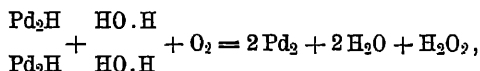
1) **Literatur:** A. Löwy. Handb. d. Biochem. 1926, S. 191—202.
2) Geppert 1889.
3) Lehmann 1884.
4) A. Löwy und E. Münzer, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 134, S. 437.

LXXII. Vorlesung.

Oxydationsfermente.

Die Tatsache, daß die Nährstoffe, welche vom molekularen Sauerstoffe bei niedriger Temperatur nicht angegriffen werden, im Organismus mit der größten Leichtigkeit bis zu ihren Endprodukten verbrennen, ist eine überaus wunderbare Erscheinung. Sie werden ohne weiteres erfassen, wie merkwürdig sie ist, wenn Sie sich vergegenwärtigen, welche Hitzegrade man anwenden muß, um eine Messerspitze Eiweiß auf dem Platinbleche vollkommen zu verbrennen, während doch der Organismus große Eiweißmassen spielend und fast ebenso gründlich zerstört. Das Problem, wie denn das zu geschehen vermag, hat die Naturforscher beschäftigt, seitdem sie überhaupt begonnen hatten, auf Grund chemischer Vorstellungen über die Rätsel des Lebens zu grübeln. Es mußte sich da alsbald der Gedanke aufdrängen, daß der Sauerstoff im Organismus in einer mächtig wirksamen »aktiven« Form tätig sei und man hat sich, nach Maßgabe der Fortschritte der chemischen Wissenschaft, ehrlich gemüht, diesem Gedanken konkrete Formen zu leihen.

Die dem originellen Kopfe SCHÖNBEINS entsprungene Idee einer Ozonisation des Sauerstoffes im Organismus vermochte, so sehr sie den Zeitgenossen gefallen hatte, vor der Kritik nicht zu bestehen. Fruchtbarer erwies sich die von HOPPE-SEYLER verfochtene Vorstellung einer Aktivierung des molekularen Sauerstoffes durch Sprengung des Sauerstoffmoleküles auf dem Wege eines reduktiven Prozesses. Wenn man z. B. beobachtet, daß mit Wasserstoff beladenes Palladiumblech bei Gegenwart von Sauerstoff Indigo zu oxydieren vermag, kann man sich den Vorgang etwa folgendermaßen zurechtlegen:

$$\begin{matrix} Pd_2H \\ Pd_2H \end{matrix} + \begin{matrix} HO.H \\ HO.H \end{matrix} + O_2 = 2\,Pd_2 + 2\,H_2O + H_2O_2,$$

wobei also Wasserstoffsuperoxyd entsteht und oxydierend zu wirken vermag.

Peroxydtheorien von Traube und Engler-Bach.

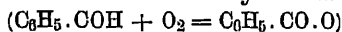
TRAUBE scheint dann der erste gewesen zu sein, der mit dem Begriffe des »Oxydationsfermentes«[1]) gewirtschaftet und den glücklichen Gedanken formuliert hat, daß im Organismus leicht oxydable (»autoxydable«) Stoffe auftreten, welche befähigt sind, den Sauerstoff in aktiver Form auf schwer angreifbare (»dysoxydable«) Substanzen, wie es die Nährstoffe sind, zu übertragen. Auf dieser Basis haben dann ENGLER und BACH mit ihren Mitarbeitern ihre Peroxydtheorie aufgebaut. Dabei kann man sich vorstellen, daß sich der Sauerstoff als $\begin{matrix}-O\\|\\-O\end{matrix}$ an die auto-

[1]) **Ältere Literatur über Oxydationsfermente:** F. BATTELLI und LINA STERN, Ergebn. d. Physiol. 1912, Bd. 12, S. 96—268.

oxydablen Substanzen anlagert und Additionsprodukte vom Typus $\ddot{R}\langle{}^{O}_{O}$ oder vom Typus $\begin{matrix}\dot{R}-O\\ |\\ R-O\end{matrix}$ liefert.

Nach ENGLER und HERZOG könnten nun derartige Oxydationen nach folgendem Schema verlaufen: $A + O_2 = AO_2$, oder auch wohl im Sinne eines Gleichgewichtes $A + O_2 \rightleftarrows AO_2$ (wie es z. B. zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin besteht). Eine zweite, an sich nicht autoxydable Substanz B (»Akzeptor«) kann nun von AO_2 im Sinne $AO_2 + B = AO + BO$ oxydiert werden.

Ein Vorgang ähnlicher Art kann es uns z. B. verständlich machen, warum Indigo durch molekularen Sauerstoff nicht angegriffen wird, während, wenn man eine Indigolösung mit Benzaldehyd schüttelt, beide Substanzen oxydiert werden. Der Benzaldehyd geht namentlich durch Einwirkung des Luftsauerstoffes in Benzoyl-Wasserstoffsuperoxyd über

$$(C_6H_5.COH + O_2 = C_6H_5.CO.O \atop \qquad\qquad\qquad\qquad | \atop \qquad\qquad\qquad\qquad H.O),$$

welches nun seinerseits (unter Bildung von Benzoesäure $C_6H_5.COOH$) auf Indigo oxydierend einwirkt.

Nun kann aber, um zu obigem Schema zurückzukehren, AO (das Oxyd des Autoxydators) auf ein weiteres Molekül des Akzeptors B oxydierend einwirken ($AO + B = A + BO$), derart also, daß der Autoxydator A regeneriert wird und der Schlußeffekt des ganzen Prozesses durch die Gleichung $2B + O_2 = 2BO$ gegeben erscheint. A hat also dabei als Katalysator gewirkt und einfach zwei Atome O auf zwei Atome B übertragen.

Alle diese Dinge erhielten durch Befunde von KASTLE und LOEVENHART ein erhöhtes physiologisches Interesse; aus denselben geht hervor, daß anorganische und organische Peroxyde (wie Blei-, Mangan-, Benzoylperoxyd) befähigt sind, eine Blaufärbung der Guajaktinktur, ebenso wie dies pflanzliche Gewebe tun, hervorzurufen [1]).

Nach WARBURGS modernen Anschauungen (s. u.) vollziehen sich die wichtigsten biologischen Oxydationen durch Aktivierung des Sauerstoffes mit Hilfe von Eisen. Ein einfaches Beispiel einer Oxydation durch Schwermetallkatalyse wäre etwa die Oxydation von schwefliger Säure mit Hilfe von Platin:

$$Pt + O_2 = PtO_2; \qquad PtO_2 + 2SO_2 = Pt + 2SO_3,$$

wobei das Platin als Katalysator völlig regeneriert wird.

Peroxydasen und Oxygenasen.

In das Wirrsal von Beobachtungen, welche mit den Oxydationsfermenten zusammenhängen, versuchten BACH und CHODAT einige Ordnung zu bringen. Sie bezeichneten als Peroxydasen jene Fermente, welche nur bei Gegenwart von Peroxyden organischer oder anorganischer Art ihre Wirkung entfalten, indem sie deren Zerfall unter Abgabe von aktivem Sauerstoff katalytisch beschleunigen. Diese

---

[1]) **Ältere Literatur über die Theorie der Oxydasenwirkung:** J. LOEB, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen 1906, S. 30—35. — W. MANCHOT, Verh. d. Phys.-Med. Ges. Würzburg 1903, Bd. 39 S. A. — J. H. KASTLE, The Oxidases, Hygienic Laboratory Bulletin 1909, Vol. 50, p. 24—30. — C. OPPENHEIMER, Die Fermente, III. Aufl., S. 338—341. — A. MONTUORI, Memorie della Soc. ital. delle Scienze, Serie 3, Tomo XVI, Roma 1910. — C. ENGLER und R. O. HERZOG (Karlsruhe), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59, S. 327. — F. BATTELLI und L. STERN (Genf), Ergebn d. Physiol. 1912, Bd. 12, S. 96—268.

Peroxyde nun, welche man sich als zur Aufnahme von Sauerstoff befähigte Substanzen nicht fermentativer Natur vorstellen muß, die an sich nur schwach oxydierend wirken und erst durch die Berührung mit Peroxydasen zu kräftigen oxydativen Wirkungen befähigt werden, bezeichnen BACH und CHODAT als Oxygenasen, — eine Bezeichnung, welche nun freilich nicht sonderlich glücklich gewählt erscheint, insoferne sie die nicht zutreffende Idee einer Fermentnatur der letzteren nahelegt. Es ist BACH und CHODAT bei Verarbeitung pflanzlichen Materials verschiedener Art gelungen. die »Oxygenasen« und die Peroxydasen durch fraktionierte Fällung mit Alkohol u. dgl. angeblich voneinander zu trennen. Während die Peroxydasen, trotz ihrer angeblichen Fermentnatur, ziemlich haltbare Substanzen sind, die unter Umständen jahrelang aufbewahrt werden können, sind die »Oxygenasen« außerordentlich labile Stoffe, welche, ihrer Peroxydnatur entsprechend, schon von Wasser unter Abspaltung von Wasserstoffsuperoxyd zersetzt werden. Es ist daher auch nicht weiter verwunderlich, daß, während die Peroxydasen im Pflanzenreiche in ungeheurer, man kann beinahe sagen, allgemeiner Verbreitung vorkommen, der Nachweis der Oxygenasen nur unter besonderen Umständen gelungen ist[1]).

Aber auch die Oxygenasen gehören heute bereits der Vergangenheit an und CARL OPPENHEIMER läutet ihnen in seinem schönen neuen Lehrbuche[2]) das Totenglöcklein: »Das Wesen der Bachschen Theorie hängt an dem Begriffe der Oxygenase. Nur wenn wir den klar erfassen können, können wir aus dem Schema eine lebendige Anschauung machen. Es ist aber gerade hier, infolge ganz ungenügender Durcharbeitung der chemischen Fragen, aller Wahrscheinlichkeit nach ein großer Wirrwarr angerichtet worden: es handelt sich um ganz heterogene Dinge. Die Hauptsache der Wirkung sind zweifellos die Warburgschen Eisensysteme, bei denen also das Peroxyd nicht an einem organischen Komplex, sondern am zweiwertigen Eisen gebildet wird. Mit diesen arbeiten die eigentlichen echten Enzyme der Zellen, die Peroxydasen, und das Eisensystem ist es, das in vitro durch Wasserstoffsuperoxyd ersetzt werden kann. Ob tatsächlich organische Peroxyde vorkommen, ist trotz einiger Behauptungen unerwiesen. Was noch interveniert, und was gerade bei den Bachschen Arbeiten an Pflanzenzellen die Verwirrung hervorgerufen hat, sind wieder die in ihrer Bedeutung noch unklaren Atmungschromogene Palladins. Diese sind autoxydable Polyphenole, die aber demgemäß nicht echte Peroxyde, sondern Chinone bilden. Sie sind es wahrscheinlich, die der Menge nach die Hauptsache dessen bilden, was BACH als ‚Oxygenasen' bezeichnet hat.«

Wielands Anschauungen über sauerstofflose Oxydationen.

Jetzt wird es aber allmählich an der Zeit, daß wir aus dem wuchernden Gestrüppe von Abstraktionen in das Tageslicht klarer chemischer Idee hinaustreten. Und das tun wir, indem wir uns zunächst mit WIELANDS Anschauungen befassen.

Diese basieren auf der Annahme, daß die biologischen Oxydationen vor sich gehen, nicht weil Sauerstoff aktiviert, sondern weil Wasserstoff aktiviert wird (durch »Dehydrasen«) und an bestimmten Wasserstoffakzeptoren Aufnahme findet.

Diese Dinge mögen Ihnen auf den ersten Blick verwirrend scheinen; doch werden einige Beispiele Ihnen HEINRICH WIELANDS[3]) Gedankengänge sicherlich verständlich machen.

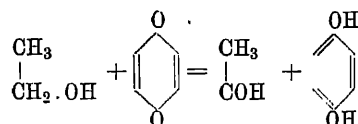
---

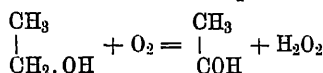
[1]) **Literatur über tierische Peroxydasen:** A. BACH und CHODAT, Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 1, S. 417. — A. BACH, Ebenda 1909, Bd. 9. — KASTLE l. c. S. 110 bis 119. — VERNON l. c. S. 216—217. — OPPENHEIMER l. c. S. 342—349, 353—361, 386—390. — F. SAMUELY. Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 570—572. — E. v. CZYHLARZ und O. v. FÜRTH, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 358. — F. BATTELLI und L. STERN l. c. S. 217—238.

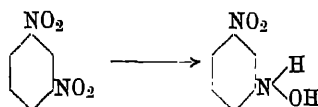
[2]) C. OPPENHEIMER, Lehrb. d. Enzyme, G. Thieme 1927, S. 490.

[3]) H. WIELAND, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1912, Bd. 45, S. 485; 1913, Bd. 46, S. 3327; 1914, Bd. 47, S. 2085. Ergebn. d. Physiol. 1922, Bd. 20, S. 477. — C. OPPENHEIMER l. c. S. 483—489, 492—494. — HAUROWITZ, Biochemie seit 1914, S. 39—42. Siehe dort die **Literatur.**

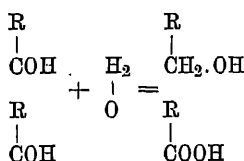
WIELAND hat seine neue Oxydationstheorie auf der Tatsache basiert, daß fein verteiltes Platin oder Palladium Wasserstoff aus vielen Verbindungen herauszunehmen vermag. Es ist z. B. längst bekannt, daß primäre Alkohole durch molekularen Sauerstoff bei Gegenwart von Platin- oder Palladiumschwarz zu Aldehyden oxydiert werden. Man kann nun aber interessanterweise Äthylalkohol auch bei Abwesenheit von Sauerstoff, mit Hilfe von Chinon bei Gegenwart von Palladiumschwarz als Katalysator zu Azetaldehyd oxydieren, während das Chinon, welches als Wasserstoffakzeptor dient, gleichzeitig zu Hydrochinon reduziert wird:

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2.OH \end{array} + \begin{array}{c} O \\ \text{(Ring)} \\ O \end{array} = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{c} OH \\ \text{(Ring)} \\ OH \end{array}$$

Bei der vorerwähnten Oxydation mit molekularem Sauerstoff figuriert eben der Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2.OH \end{array} + O_2 = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ COH \end{array} + H_2O_2$$

Aber auch andere leicht reduzierbare Verbindungen können die Rolle von Wasserstoffakzeptoren spielen: so das (von THUNBERG vielfach studierte) Methylenblau, das leicht zu einer Leukoverbindung reduzierbar ist. Oder das (von LIPSCHITZ eingeführte) m-Dinitrobenzol, welches leicht in das entsprechende Hydroxylaminderivat übergeht:

$$\begin{array}{c} NO_2 \\ \text{(Ring)} \; NO_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} NO_2 \\ \text{(Ring)} \; N\!\!<\!\!\begin{array}{l} H \\ OH \end{array} \end{array}$$

Es ist so z. B. gelungen Azetaldehyd, Milchsäure und Traubenzucker bis zu Essigsäure und Kohlensäure zu oxydieren. Auch die Oxydation von Alkohol zu Essigsäure durch Essigsäurebakterien oder die darin enthaltenen Fermente ist ein derartiger Dehydrierungsvorgang, der sich auch bei Abwesenheit von Sauerstoff zu vollziehen vermag, vorausgesetzt, daß nur ein Wasserstoffakzeptor, wie Chinon oder Methylenblau, vorhanden ist.

Ein hübsches Beispiel ist auch die Oxydation von Salizylaldehyd zu Salizylsäure mit Hilfe des Schardingerschen Milchfermentes[1], die sich sowohl bei Gegenwart von molekularem Sauerstoff, als auch von Methylenblau vollzieht. In sauerstofffreier Milch kann Salizylaldehyd übrigens nach dem Prinzipe der Cannizaroschen Reaktion in äquimolekulare Mengen von Salizylalkohol (Saligenin) und Salizylsäure umgewandelt werden:

$$\begin{array}{c} R \\ | \\ COH \\ \\ R \\ | \\ COH \end{array} + \begin{array}{c} H_2 \\ | \\ O \end{array} = \begin{array}{c} R \\ | \\ CH_2.OH \\ \\ R \\ | \\ COOH \end{array}$$

[1]) Die Schardinger-Reaktion der Milch besteht darin, daß Milch bei 70° bei Gegenwart von Formaldehyd oder anderen Aldehyden gewisse Farbstoffe, wie Methylenblau zu Leukobasen, sowie auch Nitrate zu Nitriten zu reduzieren vermag.

Man mag sich dies so zurechtlegen, daß von je zwei Molekülen Salizylaldehyd das eine als »Wasserstoffakzeptor« dient, das andere aber der Oxydation anheimfällt.

Das Wesen des Wielandschen Atmungsmodelles werden wir also derart erfassen dürfen, daß bei Oxydationen dieser Natur zweierlei Dinge zusammenwirken müssen: auf der einen Seite ein Wasserstoffakzeptor, dessen Rolle Methylenblau, Chinon, m-Dinitrobenzol, aber auch molekularer Sauerstoff zu spielen vermag, — und auf der anderen Seite ein katalytisches Agens, eine »Dehydrase« (in unseren Beispielen: Platin- oder Palladiumschwarz, — oder das Enzym der Essigsäurebakterien — oder das Schardingersche Milchferment).

Einwände gegen Wielands Lehre.

Gegenüber den zum mindesten für meinen Geschmack sehr ansprechenden Gedankengängen WIELANDS sind mancherlei Einwände erhoben worden.

So meinte WILLSTÄTTER[1]), die Dehydrierungen mit Hilfe von Platinmoor gelängen nur, so lange dieses noch Sauerstoff enthalte. Sei dieser verbraucht, so stocke die Oxydation, um alsbald wieder in Gang zu kommen, sobald das Platinmoor wieder reaktiviert wird. Doch scheinen diese Beobachtungen keine allgemeine Gültigkeit zu besitzen[2]).

Eine Meinungsdifferenz zwischen WARBURG und WIELAND dreht sich um die Frage, ob (neben anderen Wasserstoffakzeptoren) auch molekularer inaktiver Sauerstoff die Rolle eines Wasserstoffakzeptors übernehmen könne. WIELAND stellt sich vor, daß bei diesem Vorgange Wasserstoffsuperoxyd auftrete, das dann durch Katalasen (s. u. Vorl. 73) zu $H_2O + O$ gespalten wird. Die Oxydationshemmung durch Blausäure bezieht nun WIELAND auf eine Hemmung der Katalase. WARBURG dagegen hält daran fest, daß die Blausäurehemmung auf seine Eisensysteme einwirke und daß WIELAND Unrecht habe, die physiologische Bedeutung der Eisenkatalyse und die durch diese ausgelöste Sauerstoffaktivierung zu leugnen. Das Problem muß vorläufig als ein offenes gelten[3]).

Weitere kritische Erörterungen der Auffassung WIELANDS haben sich aus den Arbeiten einer Reihe englischer Forscher, wie HOPKINS, CLARK, DIXON und anderer ergeben, welche geneigt sind, bei derartigen Reduktionen eher einen Transport von Elektronen als von Wasserstoffatomen anzuerkennen, und welche den Einblick in dieses schwierige Gebiet durch thermodynamische Beobachtungen an Elektroden, durch Einbezug auch anderer leicht reduzierbarer Farbstoffe (außer Methylenblau), sowie durch elektrometrische Messungen oxydoreduktiver Potentiale auch in lebenden Geweben vertieft haben[4]).

Warburgs Theorie.

Auf ganz anderen Grundlagen als WIELAND baut WARBURG seine Ideen über organische Oxydationen auf[5]). Modellversuche sicherlich bestechender Art machen sie anschaulich. Es ist imposant, wenn man z. B. Oxalsäure durch einfaches Schütteln mit feinst verteilter, Spuren von Eisen enthaltender Tierkohle zu Kohlensäure und Wasser verbrennen kann. Es ist aber WARBURG noch mehr gelungen: durch einfaches Durchleiten von Sauerstoff durch Suspensionen von Kohle ist gelungen Zystin und andere Aminosäuren glatt zu verbrennen — ersteres zu Kohlensäure, Wasser, Ammoniak und Schwefelsäure — zweifellos ein gewaltiger Fortschritt! Bedeutet er doch nichts Geringeres, als daß es

---

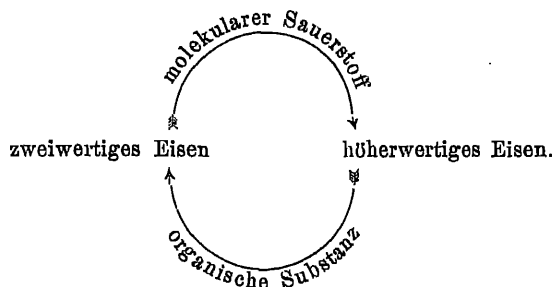
[1]) R. WILLSTÄTTER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1921, Bd. 54.

[2]) GALL und MANCHOT, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1925, Bd. 58.

[3]) Näheres s. C. OPPENHEIMER l. c. S. 486—487.

[4]) CLARK, CARMAN-COHEN, DIXON, HARRISON, MORGAN, NOOTDRIDGE, STUART, QUASTEL, THURLOW, WHETHAM. **Literatur:** SIR F. G. HOPKINS, Skand. Arch. 1926, Bd. 49, S. 48—50.

[5]) **Literatur:** OPPENHEIMER l. c. S. 472—476. — HAUROWITZ l. c. S. 39. — HOPKINS l. c. S. 38—39, 58.

tatsächlich gelungen ist, das große Mysterium der Eiweißverbrennung aus den Zellwerkstätten ins Reagenzglas zu bannen. — Am besten wirkt Häminkohle, die sowohl Stickstoff als Eisen enthält. Kohlen, denen eine von beiden Ingredienzien fehlt, wirken schwach oder gar nicht; eisenfreie Kohle kann durch Eisenzusatz aktiviert werden. — Tatsächlich stellt WARBURG einerseits das Eisen als spezifisches Agens in das Zentrum seiner Theorie, — andererseits aber unspezifische Oberflächenkräfte — und er meint, es handle sich um eine Adsorptionskatalyse der Oxydation. Narkotika hemmen dieselbe, indem sie in den Modellversuchen die Kohlenoberfläche entsprechend ihrer Konzentration beschlagnahmen. Frappant aber ist es, daß die Blausäure, welche vitale Oxydationen schon in minimalsten Mengen (0,0001—0,00001 n. HCN) zu hemmen vermag, diese Hemmungswirkung, offenbar am Eisen angreifend, auch in den Modellversuchen gleich prompt entfaltet. — Beifolgendes Schema[1]) mag diese Ideen veranschaulichen:

Das bedeutet soviel: Der molekulare Sauerstoff vermag nicht direkt die organische Substanz zu oxydieren, sondern nur durch Vermittlung von Eisen, das aus dem Ferrozustande in einen höher oxydierten Zustand übergeführt worden ist und das, nachdem es den Sauerstoff übertragen hat, wieder zur Ferrostufe regeneriert wird.

Während Häminkohle Aminosäuren zu oxydieren vermag, vermag sie weder Zucker, noch aber hohe Fettsäuren anzugreifen. Ein sehr bedeutsames Teilstück der vitalen Oxydationen vermögen wir also durch das Warburgsche Modell nicht zu reproduzieren. WARBURG hilft sich so, daß er meint, daß diese Stoffe nicht als solche, vielmehr erst durch Spaltungen und Kondensationen umgeformt, Angriffspunkte der Eisenkatalyse werden. Mag sein, daß diese Deutung zutrifft. Es ist auch wohl in Wirklichkeit zuviel verlangt, daß ein einziges Modell das ganze Mysterium der vitalen Oxydationen restlos aufkläre.

Nach der Ansicht, die sich BUCHANAN[2]) auf Grund von Versuchen an Planarien gebildet hat, ist die Universalität des Eisens bei biologischen Oxydationen nicht bewiesen. Durch Zerstörung der Zellstrukturen wird der O_2-Verbrauch stark herabgesetzt. — Werden Planarien aus einem Zyankalium enthaltenden Medium, in dem ihr O_2-Verbrauch auf die Hälfte herabgesetzt war, entfernt, so steigt die O_2-Aufnahme über die Norm, was mit Warburgs Vorstellungen nicht recht vereinbar zu sein scheint.

---

[1]) Vgl. C. OPPENHEIMER l. c. S. 472.
[2]) J. W. BUCHANAN (Yale-Univ.), Science 1927, Vol. 66, p. 236.

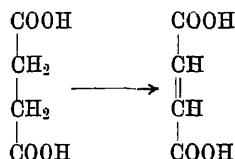
Versuche zum Ausgleiche der Gegensätze zwischen Wielands und Warburgs Theorien.

Ich habe niemals begriffen und begreife es auch heute noch nicht, warum die schönen Anregungen, welche die Wissenschaft sowohl aus den Ideen von WIELAND, als auch aus denjenigen von WARBURG geschöpft hat, nicht gleichzeitig und nebeneinander zu Recht bestehen sollten. Ich freue mich, in dieser Auffassung Sir FREDERICK GOWLAND HOPKINS zu begegnen, eine der erfolgreichsten und zugleich sympathischesten Persönlichkeiten der modernen Biochemie[1]).

Auch C. OPPENHEIMER[2]) versucht eine Synthese der beiden Haupttheorien: »Wenn wir als Plattform die wählen würden, daß WIELAND für die direkte Oxydation im biologischen Geschehen die Aktivierung des Sauerstoffes, WARBURG die Aktivierung des Wasserstoffes anerkennen kann, so ist nach meinem Dafürhalten der Weg für eine übergeordnete Gesamttheorie der im Stoffwechsel vorkommenden Dehydrierungen und Oxydationen gezeichnet. Um der Sache ein ganz kurzes Schlagwort zu geben: Molekularer Sauerstoff ist kein Akzeptor für aktivierten Wasserstoff... das hat schon 1917 THUNBERG ausgesprochen. Das will besagen, daß auch der Sauerstoff als Akzeptor irgendwie aktiviert werden muß... Das Warburgsche Eisensystem bleibt also völlig in Kraft; nur wird seinem Peroxydsauerstoff nicht die Rolle zugeschrieben, an den Substraten direkt tiefgreifend zu oxydieren, sondern eben als Akzeptor für Wasserstoff zu fungieren.«

Biologische Oxydation der Bernsteinsäure.

Zu ähnlichen Gedankengängen[3]) sind bereits F. G. HOPKINS und A. FLEISCH (1923) sowie SZENT-GYÖRGI (1925) durch Betrachtung der biologischen Oxydation der Bernsteinsäure[4]) gelangt. Die Bernsteinsäure wird durch direkte chemische Oxydation in vitro nur schwer angegriffen. Um so leichter aber vollzieht sich nach THUNBERG ihre Oxydation zu Fumarsäure

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \end{array}$$

beim Kontakte mit tierischen Geweben ebenso wie auch bei Gegenwart von Mikroorganismen und zwar sowohl bei Gegenwart von Sauerstoff, als auch unter anaeroben Bedingungen, vorausgesetzt, daß Methylenblau als Wasserstoffakzeptor vorhanden ist. Wurde gut phosphatgepufferte Muskulatur unter O_2-Abschluß mit Natriumsukzinatlösung und der äquivalenten Menge Methylenblau geschüttelt, so konnte die erwartete Fumar- und Maleinsäure isoliert werden[5]). Der anaerobe Übergang von Wasserstoff von der Bernsteinsäure zum Methylenblau wird nun durch die Gegenwart von Blausäure keineswegs gehemmt. Wohl aber wird durch die Blausäure die biologische Oxydation von Bernsteinsäure bei Gegenwart von molekularem Sauerstoff aufgehoben. Es ist tatsächlich verlockend, sich etwa vorzustellen, daß die biologische Oxydation in diesem Falle

[1]) In seinem Referate auf dem Stockholmer Physiologenkongresse (Skand. Arch. 1926, Bd. 49, S. 38) heißt es: »I should like with all reserve to state, that in my opinion the views of these two distinguished investigators are mutually incompatible only when either is expressed in too dogmatic form; all dogmatic and exclusive teaching about any aspect of the phenomena of life is apt to be checked by the ultimale discovery, that the living cell is before all things a heretic.«

[2]) l. c. S. 487—489.

[3]) F. G. HOPKINS, l. c. S. 40—42.

[4]) THUNBERG (Lund) mit AHLGREN und OHLSSON, BATTELLI und LINA STERN (Genf).

[5]) F. GOTTWALD FISCHER (München), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1927, Bd. 60, S. 2257.

darum unterbleibt, weil Warburgsche Eisensysteme durch die Blausäure vergiftet worden sind und ihr Vermögen eingebüßt haben, molekularen Sauerstoff derart zu aktivieren (s. o.), daß er als Wasserstoffakzeptor zu dienen vermag.

Purinoxydasen.

Von den Purinoxydasen ist schon bei früherer Gelegenheit (Vorl. 52, S. 153—55) die Rede gewesen. Was uns hier aber interessiert, ist, daß es HOPKINS, DIXON und ihren Mitarbeitern[1]) gelungen ist, auch aus Milch ein derartiges Ferment in konzentrierter Form darzustellen, welches sowohl unter aeroben, als auch unter anaeroben Bedingungen seine Wirkung zu entfalten vermag; es vermag nicht nur Methylenblau, sondern auch die ganze Indikatorenreihe, wie sie von MANSFIELD CLERK angegeben worden ist (s. o.), zu reduzieren und man hat die Kinetik, sowie die Reduktionspotentiale derartiger Vorgänge zu studieren versucht[2]).

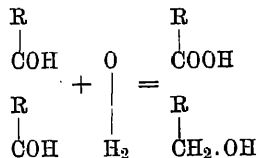
Aldehydasen.

Schon die Forderung der historischen Gerechtigkeit würde es verbieten, über die »Aldehydasen« mit Stillschweigen hinwegzugehen, wenngleich wir hier in ein recht dunkles Gebiet geraten. O. SCHMIEDEBERG hat seinerzeit die Entdeckung gemacht, daß, wenn man arterialisiertes Blut durch eine frische Leber oder Lunge durchleitet und demselben Salizylaldehyd zusetzt, etwas Salizylsäure gebildet wird.

JAQUET vermochte sodann im Laboratorium Schmiedebergs den Nachweis zu erbringen, daß auch tote Gewebe und sogar auch zellfreie Organextrakte noch Aldehyd zu oxydieren vermögen. Zur quantitativen Bestimmung der neugebildeten Salizylsäure hat bei derartigen Untersuchungen ein kolorimetrisches Verfahren gedient, welches auf der Rotfärbung basiert, die Salizylsäure mit Eisenchlorid gibt. Die Verbreitung der Aldehydase in den tierischen Geweben wurde dann von einer Reihe von Autoren untersucht[3]). MARTIN JACOBY hat im Laboratorium F. Hofmeisters ein Verfahren ausgearbeitet, welches gestattet, Aldehydase durch eine Kombination von Aussalzung, Alkohol- und Uranylazetatfällung eiweißfrei zu erhalten. Später haben DONY-HÉNAULT und Mlle. VAN DUUREN[4]) das Problem der Aldehydase einer neuerlichen Untersuchung unterzogen und sich dabei überzeugt, daß bei den Untersuchungen früherer Autoren erhebliche methodische Fehler unterlaufen waren. Will man dieselben vermeiden, so muß man so vorgehen, daß man die Trennung des Salizylaldehyds von der Salizylsäure durchführt und die Bestimmung der letzteren nicht auf kolorimetrischem, sondern auf gravimetrischem Wege (als Tribromphenol) vornimmt. Es hat sich in Übereinstimmung mit ABELOUS und ALOY[5]) weiterhin ergeben, daß die Oxydation des Aldehyds durch die »Aldehydase« am besten bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff erfolgt.

Später hat es sich aber durch die Untersuchungen von BATTELLI und LINA STERN sowie von PARNAS herausgestellt, daß die »Aldehydasen« keineswegs gewöhnliche »Oxydasen« sind, vielmehr Fermente, die gleichzeitig oxydierend und reduzierend wirken und Aldehyde in Säure + Alkohol dismutieren — nach dem Schema der Cannizaroschen Reaktion:

$$\begin{matrix} R & & R \\ | & & | \\ COH & O & COOH \\ & + \; | \; = & \\ R & | & R \\ | & | & | \\ COH & H_2 & CH_2.OH \end{matrix}$$

---

1) MORGAN, STEWART, THURLOW u. a.

2) F. G. HOPKINS l. c. p. 43—44, 49.

3) SALKOWSKI und YAMAGIWA, ABELOUS und BIARNÈS, M. JACOBY, ROSELL, PFAUNDLER, ZARICHELLI u. a.; vgl. die Literatur: M. JACOBY, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1 I. S. 233—234. — H. M. VERNON, Ebenda 1910, Bd. 9, S. 214—216.

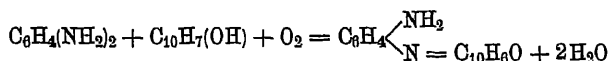
4) O. DONY-HÉNAULT und Mlle. J. VAN DUUREN, Bull. Acad. roy. Belg. 1907, p. 537; Arch. intern. de Physiol. 1907. Vol. 5, p. 39.

5) J. E. ABELOUS und J. ALOY, C. R. Soc. de Biol. 1904, Vol. 56, p. 222.

Derartige Aldehydasen, oder wie sie gegenwärtig wohl auch genannt werden: Aldehydrasen sind in der Natur sehr verbreitet und lassen sich z. B. aus Leber, Lunge und Milz (nicht aber aus Muskeln und Blut) z. B. mit Hilfe einer 2%igen Natriumfluoridlösung extrahieren. Auch aus lebender oder getrockneter Hefe kann man derartige Enzyme gewinnen, welche zugesetzten Azetaldehyd in obigem Sinne zu Essigsäure und Alkohol zu dismutieren vermögen. Man wird schwerlich mit der Annahme fehlgehen, daß bei Neubergs dritter Vergärungsform des Zuckers, wobei Alkohol und Essigsäure gleichzeitig (neben Glyzerin und Kohlensäure) auftreten, auch derartige Fermente im Spiele sein dürften. — Auch ist man gegenwärtig geneigt, die Schardingersche Milchreaktion (s. o., Entfärbung eines Gemisches von Methylenblau + Formaldehyd durch Milch bei 70°) hier unter die Oxydoreduktionen einzureihen und als spezielles Beispiel einer Regel anzusehen: Vielfach vermögen nämlich Zellen Methylenblau bei Gegenwart von Aldehyden zu reduzieren. Die Annahme gesonderter reduzierender Fermente dürfte durch diese Erkenntnisse überflüssig geworden sein[1].

Indophenoloxydasen.

Wir müssen aber jetzt auch einen Blick auf einige andere Arten von Oxydasen werfen, von denen in der Literatur vielfach die Rede ist. Da wären zunächst die Indophenoloxydasen. Die synthetische Bildung des Indophenols aus Paraphenylendiamin und α-Naphthol

$$C_6H_4(NH_2)_2 + C_{10}H_7(OH) + O_2 = C_6H_4\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown N = C_{10}H_6O + 2H_2O \end{matrix}$$

ist zuerst von EHRLICH im Jahre 1885 in seiner klassischen Untersuchung über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus physiologischen Zwecken dienstbar gemacht worden. Vom Standpunkte der oxydativen Fermente aus haben RÖHMANN und SPITZER und nach ihnen sehr viele andere[2]) die Reaktion verwertet, teilweise auch zu histochemischen Zwecken. Weiterhin hat VERNON[3]) versucht, ein quantitatives Verfahren zur Bestimmung der Indophenoloxydase in tierischen Geweben auszuarbeiten.

Nachweis und Bestimmung von Peroxydasen in tierischen Geweben.

Wir wenden uns nunmehr der Frage zu: Wie steht es um die Verbreitung echter Peroxydasen in tierischen Geweben und welches sind die Methoden, die uns zu ihrer Auswertung zur Verfügung stehen?

Als ich vor einer Reihe von Jahren gemeinsam mit E. v. CZYHLARZ[4]) daran gegangen bin, diese Frage zu beantworten, haben wir uns zunächst klar gemacht, daß die auf diesem Gebiete herrschende Verwirrung durch die Nichtbeachtung einer Reihe von wichtigen Faktoren verursacht war.

Da ist zunächst die Tatsache zu erwähnen, daß man, solange man an der Fermentnatur der Peroxydasen festhält, auch an ihrer grundsätzlichen Verschiedenheit von der peroxydasenähnlichen Wirkung des Blutfarbstoffes festhalten muß. Guajakonsäure und ähnliche Reagenzien werden nun aber bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd von minimalen Blutmengen geradesogut in gefärbte Derivate übergeführt, wie etwa von einer pflanzlichen Peroxydase oder von einem lebenden Pflanzenteile. Angesichts der großen praktischen Schwierigkeit, Wirbeltierorgane von

---

[1]) Näheres vgl. C. OPPENHEIMER l. c. S. 570—572.

[2]) J. POHL, ROSELL, ABELOUS und BIARNÈS, H. J. KASTLE, F. WINKLER u. a. **Literatur:** R. SPANJER-HERFORD (Braunschweig), Virchows Arch. 1911, Bd. 205, S. 276. — W. H. SCHULTZE (Göttingen), Zieglers Beitr. 1909, Bd. 45, S. 127.

[3]) H. M. VERNON (Oxford), Journ. of Physiol. 1911, Vol. 42, p. 402; 1911, Vol. 43, p. 96; 1912, Vol. 44, p. 150.

[4]) E. v. CZYHLARZ und O. v. FÜRTH, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 358.

Blutresten vollständig zu befreien, erscheint es durchaus nicht leicht, jede Interferenz zwischen Blut- und Peroxydasenwirkung auszuschließen.

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus dem Umstande, daß die Wirkung der Peroxydasen an die Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd geknüpft ist, die Gewebe aber gleichzeitig Agenzien enthalten, die später zu besprechenden Katalasen, welche Wasserstoffsuperoxyd zerstören, den Peroxydasen also entgegenwirken. Auch ist es klar, daß leicht oxydable Substanzen verschiedenster Art störend wirken können, indem sie den aktivierten Sauerstoff abfangen und so von den Reagenzien ablenken.

Was nun die hier zu Gebote stehenden Methoden betrifft, gilt seit SCHÖNBEIN das Guajakharz als Universalreagens auf »Oxydasen«. Man wendet dasselbe in alkoholischer Lösung zweckmäßigerweise in Kombination mit Wasserstoffsuperoxyd an, nicht aber in Kombination mit verharztem Terpentinöl, wie es z. B. bei der bekannten, von dem holländischen Arzte VAN DEEN im Jahre 1861 angegebenen Blutprobe geschieht, indem man die Blaufärbung der Blutprobe beim Schütteln mit Guajaktinktur und altem Terpentinöl prüft. Beruht doch hier die Wirkung des Terpentinöls auf seinem zufälligen und inkonstanten Gehalte an Peroxyden, die beim Verharzungsvorgange darin entstanden sind. Noch sauberer wird die Reaktion, wenn man, statt der Lösung des Guajakharzes, das wirksame Prinzip desselben, die Guajakonsäure in chemisch reinem Zustande und frisch bereiteter Lösung in Kombination mit Wasserstoffsuperoxyd anwendet[1]).

Eine zur Schätzung des Peroxydasengehaltes empfohlene gewichtsanalytische Methode, welche von BACH und CHODAT und vielen anderen angewandt worden ist, beruht auf der oxydativen Abscheidung des schwerlöslichen Purpurogallins aus einer Lösung von Pyrogallol.

Weiter ist die Oxydation des Guajakols $C_6H_4\langle{}^{OH}_{O.CH_3}$ zu einem braunen Körper[2]) von verschiedenen Autoren zur quantitativen Untersuchung von Peroxydasen angewandt worden. Die Methode empfiehlt sich wegen der gut vergleichbaren Farben, die sie liefert, wegen ihres relativ großen Anwendungsbereiches, sowie wegen der großen Haltbarkeit der Guajakollösungen[3]).

Wir haben bei meinen gemeinsam mit E. v. CZYHLARZ angestellten Versuchen viele Bestimmungen nach dem Phenolphthaleinverfahren[4]) ausgeführt. Wir fanden, daß die oxydative Überführung des farblosen Phenolphthalins in das bei alkalischer Reaktion schön rot gefärbte Phenolphthalein sich vortrefflich zur spektrophotometrischen Messung eignet, insofern dabei ein scharf begrenzter Absorptionsstreifen etwa in der Mitte des Spektrums auftritt. Doch wird die Verwendbarkeit der Methode durch den Umstand wesentlich beeinträchtigt, daß eine alkalische Phenolphthalinlösung sich bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd auch spontan schnell rötet.

Wir halten es daher für einen wesentlichen Fortschritt, daß man im Leukomalachitgrün ein Reagens gefunden hat, welches die Vorteile,

---

1) Nach CARLSON.
2) Nach CHODAT.
3) BANSI und UCKO (Klin. His, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 157, S. 192, 214.
4) KASTLE and SHED, Amer. chem. Journ. 1901, Vol. 26, p. 26.

nicht aber die Nachteile, des Phenolphthalins besitzt. Die Leukobase des Malachitgrüns, ihrer chemischen Zusammensetzung nach ein Triphenylmethanderivat $CH\begin{cases} C_6H_5 \\ C_6H_4.N(CH_3)_2 \\ C_6H_4.N(CH_3)_2 \end{cases}$, ist von R. und O. ADLER[1]) als äußerst empfindliches Reagens empfohlen worden, dessen farblose Lösung bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd bereits durch minimale Blutmengen in Malachitgrün umgewandelt wird. Wir haben nun gefunden, daß eine essigsaure, wasserstoffsuperoxydhaltige Lösung der Leukobase auch ein vortreffliches Reagens zum Nachweise von Peroxydasen bildet. Die Lösung bleibt relativ lange Zeit hindurch unverändert; setzt man aber ein wenig von der Lösung einer Peroxydase hinzu, so macht sich alsbald das Auftreten einer smaragdgrünen Färbung bemerkbar, welche sich mehr oder weniger schnell vertieft. Da nun eine passend verdünnte Malachitgrünlösung einen scharf begrenzten Absorptionsstreifen im mittleren Teile des Spektrums aufweist, ergibt sich die Möglichkeit, die Menge des aus der Leukobase durch Fermentwirkung neu entstandenen Malachitgrüns auf spektrophotometrischem Wege mit großer Genauigkeit quantitativ zu ermitteln. Da eine solche Beobachtung nur wenige Augenblicke in Anspruch nimmt, zudem beliebig oft und in beliebigen Zeitabständen mit derselben Probe wiederholt werden kann, ist man auch, wenn man nur wenige Kubikzentimeter derselben zur Verfügung hat, imstande, den Oxydationsvorgang schrittweise zu verfolgen und ihn in Form einer Kurve (mit der Zeit als Abszisse und der neu gebildeten Malachitgrünmenge als Ordinate) graphisch zu registrieren.

Nach einem anderen Prinzipe wiederum arbeitet C. FOÀ, indem er die Menge des bei der Oxydation von aromatischen Substanzen (Pyrogallol, Hydrochinon u. dgl.) durch Peroxydasen verbrauchten Sauerstoffes (entsprechend der in einem geschlossenen Systeme erfolgenden Druckverminderung) mit Hilfe eines Mossoschen Plethysmographen registriert. Diese Methode ist durch H. H. BUNZEL in Washington verbessert worden; bei seinem Verfahren sind die Reaktionsgefäße an einem im Thermostaten befindlichen Schüttelapparat befestigt und die durch den Sauerstoffverbrauch bewirkten Druckänderungen werden an Manometern abgelesen.

Zum Nachweis von Peroxydasen in tierischen Geweben schien mir die von BACH und CHODAT vielfach angewandte Jodreaktion (Jodabspaltung aus angesäuerter Jodkaliumlösung bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd und Nachweis des freigemachten Jodes durch Stärkekleister) insoferne geeignet, als, (zum Unterschiede von der Oxydation der Guajakonsäure und anderer zyklischer Chromogene), die Oxydation der Jodwasserstoffsäure unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen durch den Blutfarbstoff nicht katalytisch beschleunigt wurde. Wir vermochten so die Gegenwart echter Peroxydasen in Leukozyten (Eiterzellen), lymphoiden Geweben (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen) sowie im Sperma sicherzustellen. Wir haben aber dabei mit Nachdruck betont, daß nur dem positiven, nicht aber dem negativen Ausfalle der Reaktion Beweiskraft zuerkannt werden kann, insoferne man eine Reaktionshemmung durch Eiweißkörper und andere jodbindende Gewebsbestandteile nicht auszuschließen vermag. In der Tat konnte nachgewiesen werden, daß auch das (— ja in allen Geweben vorhandene —) Oxyhämoglobin

[1]) R. und O. ADLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 58.

sich unter gewissen abgeänderten Versuchsbedingungen, wenn man für eine rechtzeitige Absättigung des Jodüberschusses Sorge trägt, gegen Jodkalium und Wasserstoffsuperoxyd ähnlich wie eine pflanzliche Peroxydase verhält[1]).

Es hat sich ferner gezeigt, daß die Meinung, die Jodwasserstoffsäure sei ein spezifisches Peroxydasenreagens, das mit Hämoglobin und Hämatin nicht reagiert, nur bei hoher Azidität gilt. Versuche RICHARD KUHNS mit Puffermischungen haben ergeben, daß das Optimum der Reaktion bei p_H 5—5,5 gelegen ist[2]).

Die abfällige Kritik, welche FOÀ an allen vorhandenen Methoden, mit Ausnahme seiner eigenen, übt, trifft für die Leukomalachitmethode sicherlich nicht zu und es ist mir höchst zweifelhaft, ob sein Verfahren dieser gegenüber wirklich einen Fortschritt bedeutet. Man kann die gesamte, durch einen Extrakt oder Gewebsbrei ausgeübte, oxydative Leistung nach den vorerwähnten und nach einigen anderen Methoden annähernd richtig schätzen und vergleichen. Aber nicht hier liegt die Hauptschwierigkeit beim Studium der Gewebsperoxydasen. Es finden sich vielmehr zwei große Steine am Wege, über die bisher die Forschung gestolpert ist: Der eine Stein ist die Unmöglichkeit, die Gewebsperoxydasen, (ebenso wie auch andere »Endoenzyme«), quantitativ aus den Geweben zu extrahieren; der andere Stein aber ist der Blutgehalt der Organe, der, da ja das Blut auch im Sinne einer Peroxydase wirkt und da dasselbe kaum vollständig beseitigt werden kann, alle Vergleiche in bezug auf die Verschiedenheit des Peroxydasengehaltes von Organen unsicher erscheinen läßt. Daß solche Verschiedenheiten zwischen den Geweben bestehen, lehrt schon die histochemische Beobachtung. Wird z. B. ein Deckglaspräparat von Gonokokkeneiter mit einem Peroxydasenreagens, dem benzidinmonosulfosauren Natron, behandelt, so färben sich bei einer bestimmten Wasserstoffsuperoxydkonzentration nur die Leukozytengranula; auch Myelozyten aus dem Knochenmarke erweisen sich leicht färbbar, während die Lymphozyten erst bei höherer und die Erythrozyten erst bei noch höherer Wasserstoffsuperoxydkonzentration reagieren.

Peroxydasenartige Wirkung des Hämoglobins.

Wir wollen uns nun zunächst die Frage vorlegen, ob zwischen der sauerstoffübertragenden Wirkung des Hämoglobins und derjenigen der echten Peroxydasen denn eigentlich ein prinzipieller Unterschied besteht.

Da nun die peroxydasenartige Wirkung des Hämoglobins auch dem Farbstoffkomplexe desselben, dem Hämatin, eigentümlich ist, dieses aber eine in vollstem Maße thermostabile Substanz ist, könnte man ja nun meinen, daß von einer Identität keine Rede sein dürfe, da ja die Peroxydasen, ihrer Fermentnatur entsprechend, doch von rechtswegen thermolabile Substanzen sein müßten. Man war auch früher der Meinung, daß dies der Fall sei; auch wird man im allgemeinen, wenn man ein peroxydasenhaltiges Gewebe aufkocht, die Wirksamkeit desselben verschwinden sehen. Eine prinzipielle Unterscheidung läßt sich aber darauf nicht gründen, da wir[3]) und auch andere Beobachter zuweilen Peroxydaselösungen in Händen gehabt haben, die noch in der Nähe des Siedepunktes ihre Wirksamkeit bewahrt hatten.

Wir haben jedoch noch einen anderen, recht charakteristischen Unterschied zwischen der Sauerstoffübertragung durch den Blutfarbstoff und

---

[1]) J. WOLFF et E. DE STOECKLIN (Inst. Pasteur, Paris), Ann. Inst. Pasteur 1911, Vol. 25, p. 319.

[2]) RICHARD KUHN und L. BAUER (Zürich), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1926, Bd. 59, S. 2370.

[3]) E. v. CZYHLARZ und O. v. FÜRTH l. c. — A. VAN DER HAAR (Utrecht), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 1321.

die Peroxydasen festgestellt. Als wir die mit Hilfe der spektrophotometrischen Malachitgrünmethode gewonnenen Ergebnisse graphisch registrierten, indem wir die Zeitwerte als Abszissen, die zugehörigen Mengen des Oxydationsproduktes aber als Ordinaten auftrugen, fiel es uns auf, daß die durch das Hämatin katalysierten Reaktionen annähernd durch gerade Linien veranschaulicht werden, welche unter verschiedenen Winkeln vom Koordinatenanfangspunkte ausgehen. Der Reaktion echter tierischer Peroxydasen jedoch, (die wir aus Eiterzellen gewonnen hatten), entsprechen dagegen Kurven, die nach einem stetigen, mehr oder minder steilen Anstiege plötzlich gegen die Horizontale zu abbiegen, um schließlich der Abszissenachse parallel zu verlaufen. Es stimmt dies durchaus mit dem Kurvenverlaufe überein, welchen BACH und CHODAT an pflanzlichen Peroxydasen vielfach beobachtet haben. BACH[1]) war daher, (ebenso wie auch LESSER[2]) und BUCKMASTER)[3]), der Ansicht, daß das Hämatin sich etwa so verhält, wie ein chemisch definierter Katalysator, während sich die Wirkung echter tierischer Peroxydasen derjenigen anderer Fermente nähert.

Man hat also den Blutfarbstoff als »Pseudoperoxydase« den echten Peroxydasen gegenüberstellen wollen.

Andererseits war wiederum W. MADELUNG[4]) der Meinung, die Aktivierung von Peroxyden durch den Blutfarbstoff sei nicht funktionell verschieden von derjenigen durch Gewebsperoxydasen, insofern es anscheinend auch in den Geweben komplexe Eisenverbindungen gibt, welche zur Sauerstoffübertragung befähigt sein könnten.

Neuerdings hat BACH[5]), indem er Guajakol als Reagens benutzte, gefunden, daß auch die Oxydationskurve bei Anwendung des Oxyhämoglobins unter Umständen das für die Peroxydasen charakteristische, assymptotische Abbiegen zeigen könne. (Es mag wohl sein, daß wenn ich, ebenso wie BUCKMASTER und andere, einen streng linearen Kurvenverlauf gesehen hatte, dies einfach daran liegt, daß wir alle nur innerhalb jenes ersten Spatiums gearbeitet hatten, wo die Kurve vom Koordinatenanfangspunkte aus fast linear aufsteigt, und daß jene Region, wo die Kurve sich assymptotisch parallel zur Abszisse abbiegt, außerhalb unseres Beobachtungsbereiches gelegen war.) BACH meint daher, es bestehe kein prinzipieller Unterschied zwischen echten Peroxydasen und Hämoglobin als »Pseudoperoxydase«. Er bezeichnet das Oxyhämoglobin »als den ersten bekannten Fall eines chemisch wohl definierten, aus dem lebenden Organismus in fast unverändertem Zustande isolierbaren Enzyms«.

Die peroxydatische Wirkung des Hämoglobins ist im Hämatin noch voll enthalten. Veresterung der Karboxyle hebt die Wirkung auf. Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin zeigen die Wirkung nicht mehr. Dieselbe ist offenbar an das Eisen gebunden[6]).

---

[1]) A. BACH (Genf), Biochem. Zentralbl. 1909, Bd. 9 S. A., S. 20.
[2]) E. J. LESSER, Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 571.
[3]) A. BUCKMASTER, Journ. of Physiol. 1907, Vol. 35, Proc. XXXV; 1908, Vol. 37, Proc. XI.
[4]) W. MADELUNG (Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 204.
[5]) A. BACH und KULTJUGIN (Moskau, Biochem. Inst. d. Kommissariates f. Volksgesundheit), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 227, 238.
[6]) R. KUHN und L. BRAUN l. c. — R. KUHN, Vortr. in der Physik. Chem. Ges. Wien 2. Juni 1926.

R. Willstätter[1]) hat mit Hilfe der Purpurogallinmethode Kurven angegeben, welche die Beziehung zwischen der vorhandenen Hämoglobinmenge und dem gebildeten Purpurogallinquantum festlegen. Die Werte sind identisch für einmal und für viermal umkristallisiertes Oxyhämoglobin. Man kann unter bestimmten Bedingungen aus der Bestimmung der peroxydatischen Wirkung die Menge des vorhandenen Blutfarbstoffes ableiten.

Forensisch-chemischer Blutnachweis mit Hilfe der Peroxydasereaktionen.

Ich möchte nunmehr noch ein wenig bei einer praktischen Seite des Peroxydasenproblems verweilen, nämlich bei der Verwendung der Peroxydasenreaktionen des Hämoglobins für den forensisch-chemischen Blutnachweis. Man hat sich zu letzterem Zwecke neben jenen Methoden, welche, (wie der spektroskopische Nachweis oder die Darstellung der Teichmannschen Kristalle), auf einer spezifischen Eigentümlichkeit des Blutfarbstoffes basieren, auch vielfach der Peroxydasenreaktionen bedient, also jener Färbungen, welche Lösungen von Guajakharz oder Guajakonsäure, Aloin, Phenolphthalin, Leukomalachitgrün, Benzidin u. dgl. bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd und von Blut annehmen. Man hat die große Empfindlichkeit derartiger Reaktionen vielfach dazu benutzt, um Blutspritzer auf Kleidungsstücken, Wänden und Geräten aufzusuchen; doch ist diese Art von Nachweis gerade in der forensischen Praxis vor allem dadurch entwertet worden, daß es sehr zahlreiche Stoffe gibt, die, ähnlich wie der Blutfarbstoff, sauerstoffübertragend wirken; so z. B. der Rost, viele Eisen- und Kupferverbindungen, Blei- und Manganoxyd, Chlor, Brom, Jod; ferner organische Stoffe der verschiedensten Herkunft, wie Eiter, Speichel, Milch, Schweiß und sehr viele Pflanzenstoffe[2]).

Ich habe mich nun bemüht, ein Verfahren auszuarbeiten, welches die große Empfindlichkeit der Peroxydasenreaktionen verwertet, jedoch von jenen Fehlerquellen frei ist, die ihnen in ihrer älteren Form anhaften und welche die forensische Brauchbarkeit derselben in Frage stellen. Ich habe diesen Zweck durch die Kombination einer von Leers[3]) angegebenen Probe mit der Adlerschen Leukomalachitgrünprobe erreicht. Leers bereitet aus dem blutverdächtigen Objekte durch Behandlung mit konzentrierter alkoholischer Kalilauge einen hämatinhaltigen Extrakt. Das Hämatin wird durch Ausschütteln in Pyridin gelöst, sodann durch ein Reduktionsmittel zu Hämochromogen reduziert und schließlich spektroskopisch nachgewiesen. Ich gehe zunächst ähnlich vor wie Leers; dann aber wird die in einem kleinen Scheidetrichter abgetrennte, mit Blutfarbstoff beladene Pyridinlösung auf ein auf eine Glasplatte ausgebreitetes Filterpapier übertragen und eine wasserstoffsuperoxydhaltige Lösung der Leukomalachitbase in verdünnter Essigsäure hinzugefügt: Die Anwesenheit von Hämatin macht sich durch eine intensive Grünfärbung bemerkbar[4]). Bei diesem Vorgange sind nun die Fehlerquellen, die durch echte Peroxydasen, (z. B. diejenigen des Eiters, des Nasenschleims, der Milch, der Pflanzenteile), bedingt sind, durch das Kochen mit konzentrierter Kalilauge von vornherein ausgeschaltet. Aber auch die gefährlicheren anorganischen Katalysatoren kommen nicht in Betracht, da sie, insofern sie nicht schon, (wie die Eisensalze), durch die Kalilauge in Form unwirksamer Hydroxyde ausgefällt werden, doch nicht in das Pyridin übergehen. Es gelang so, Proben, die aus wenigen Fädchen blutgetränkten Gewebes bestanden, sowie Blutflecke auf Holz oder Eiseninstrumenten mit Sicherheit zu identifizieren, selbst wenn die Objekte vorher mit Wasser ausgekocht worden waren. Daher glaube ich, daß diese Probe, die in kürzester Zeit ohne

---

1) R. Willstätter und Pollinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 130, S. 281.

2) Vgl. die **Literatur über die forensische Blutuntersuchung:** O. Leers, Die forensische Blutuntersuchung, Berlin, Verl. J. Springer 1910; vgl. auch: O. Schumm und E. Westphal (Hamburg-Eppendorf), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 510. — E. Ziemke (Kiel), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1924, IV, Teil 12, S. 177—275 (mit schönen Spektraltafeln.

3) Leers l. c. S. 64—65 und Tafel II, Fig. 2.

4) Bez. der Einzelheiten des Vorganges vgl. O. v. Fürth, Zeitschr. f. angew. Chem. 1911, Bd. 24, S. 1625.

besondere Apparatur ausgeführt werden kann, den Bedürfnissen der Praxis einigermaßen entgegenkommen dürfte. So spricht ein italienischer Gerichtschemiker[1]) der Guajakreaktion jeden forensischen Wert ab, da zahlreiche organische und anorganische Substanzen dieselbe negativ gestalten können, trotzdem tatsächlich Blut vorhanden ist. Ebensowenig sei ihr positiver Ausfall beweisend. Dagegen wird mein Verfahren als sehr vorteilhaft bezeichnet.

Respiratorische Farbstoffe.

Da die Farbstoffkomponente des Blutfarbstoffes, das Hämatin, seine peroxydasenartige Wirksamkeit einbüßt, sobald man sie durch Überführung in Hämatoporphyrin ihres Eisens beraubt und da ferner GABRIEL BERTRAND, der sich um das Studium der Oxydasen besonders verdient gemacht hat, die Wirkung mancher derselben mit ihrem Mangangehalte in Zusammenhang bringt[2]), lag es nahe, die katalytische Wirkung der Metalle in den Mittelpunkt der ganzen Oxydasenfrage zu rücken, insbesondere aber solcher Metalle, die durch ihr Vermögen, in verschiedenen Oxydationsstufen zu existieren, befähigt erscheinen, als Sauerstoffüberträger zu dienen. Es ist sicherlich kein Zufall, daß nicht nur das Hämoglobin, sondern auch viele andere respiratorische Pigmente, die bei Wirbellosen vorkommen, wie das Echinochrom der Seeigel, das Hämerythrin, sowie das grüne Chlorokruorin mariner Würmer (vgl. Bd. I, S. 178—180), eisenhaltig sind; und wenn das blaue Hämozyanin im Blute von Mollusken und Krustazeen kupferhaltig erscheint, so sei daran erinnert, daß Kupfersalzen in besonders hohem Grade das Vermögen der katalytischen Sauerstoffübertragung zukommt[3]). Da man nun weiter erkannt hatte, daß kolloidale Metalle[4]), bzw. Metalle in Verbindung mit Kolloiden in dieser Richtung besonders wirksam sind, lag es recht nahe, die Herstellung künstlicher Oxydasen zu versuchen.

Künstliche Peroxydasen.

Es liegen nun tatsächlich sehr zahlreiche Experimente[5]) in dieser Richtung vor. So fand TRILLAT[6]), daß beim Zusammentreffen eines Mangansalzes, eines Alkalihydroxydes und eines Kolloides eine Assoziation entsteht, die den natürlich vorkommenden Peroxydasen durchaus gleicht. DONY-HÉNAULT[7]) erhielt peroxydasenartige Produkte, indem er Blutserum oder eine Gummilösung bei schwach alkalischer Reaktion mit einem Mangansalz versetzte und mit Alkohol fällte, wobei sich eine Zugabe von Seignettesalz als zweckmäßig erwies, um die Ausscheidung von Manganoxyd zu hindern. EULER und BOLIN[8]) fanden, daß eine aus Luzernerklee dargestellte typische Peroxydase thermostabil und gar kein Enzym, vielmehr ein Gemisch von Neutralsalzen (besonders Kaliumsalzen) verschiedener Pflanzensäuren, (wie der Zitronen-, Äpfel- und Mesoxalsäure), sei und daß solche Salze befähigt sind, in manganhaltigen Pflanzenteilen und -säften die Oxydation von Polyphenolen u. dgl. katalytisch zu beschleunigen. Mischt man nach J. WOLFF[9]) gelbes Blutlaugensalz

---

[1]) A. MAZZOTTO, La Liguria medica Vol. 7, p. 199, Jahresber. f. Tierchem. 1914, Bd. 44, S. 1113.

[2]) Vgl. G. BERTRAND und F. MEDIGRECEANU, Compt. rend. 1912, Vol. 154, p. 1450.

[3]) Vgl. H. A. COLWELL, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 39, p. 358.

[4]) Vgl. C. FOÀ und AGGAZZOTTI, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 19, S. 1.

[5]) **Literatur über künstliche Peroxydasen:** J. H. KASTLE l. c. S. 122—131. — C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 3. Aufl. 1909, S. 348—351. — F. BATTELLI und L. STERN, Ergebn. d. Physiol. 1912, Bd. 12, S. 241—243.

[6]) A. TRILLAT, Compt. rend. 1904, Vol. 138, p. 274 und frühere Mitteilungen.

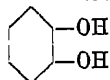
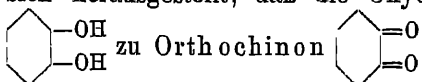
[7]) O. DONY-HÉNAULT (Inst. Solvay, Brüssel), Bull. Acad. roy. de Belgique 1907, 1908, 1909.

[8]) H. EULER und J. BOLIN (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 80; 1909, Bd. 61, S. 72.

[9]) J. WOLFF, zahlreiche Abhandlg. in den Compt. rend. und C. R. Soc. de Biol. 1908—1909; teilweise mit E. DE STOECKLIN; ferner Thèse, Paris 1910 und Ann. Inst. Pasteur 1909, Vol. 23, p. 841; 1910, Vol. 24, p. 789.

und Ferrosulfat in bestimmtem Verhältnisse, so erhält man blaues kolloides Ferroferrozyanür. Dieser Körper verhält sich nun ganz ähnlich wie eine Peroxydase und ist thermolabil. Nun schien aber noch die Spezifizität der Wirkung eine Besonderheit der Oxydasen zu sein; (so kann z. B. eine Tyrosinase dem Hydrochinon gegenüber versagen). Es hat sich nun aber herausgestellt, daß auch künstliche Kolloide eine derartige Spezifizität aufweisen können; so wirkt Eisen bei Gegenwart von zweibasischem Phosphat oxydierend auf Hydrochinon, bleibt aber wirkungslos, sobald man das Phosphat durch dreibasisches Zitrat ersetzt u. dgl. m.

Mechanismus der Peroxydasenwirkung.

Was nun den Mechanismus der Peroxydasenwirkung betrifft, scheint mir vor allem eine Beobachtung A. von Szent-Györgis[1]), die im Laboratorium von Hopkins[2]) bestätigt worden ist, interessant: Es hat sich herausgestellt, daß die Oxydase aus Kartoffeln Brenzkatechin

zu oxydieren vermag. Dieses Chinon vermag nun, ohne jedes weitere Hinzutun einer Fermentwirkung, das Guajakreagens unmittelbar zu bläuen. Es könnte sein, daß einem derartigen Diketochinon auch eine Peroxydstruktur (—O, —O) eigentümlich ist.

Ich habe seinerzeit gefunden[3]), es sei für Peroxydasereaktionen charakteristisch, daß sie nach einiger Zeit zum Stillstande kommen. Es ist dies derart gedeutet worden[4]), daß der Stillstand durch einen Verbrauch von Peroxydase einerseits, von Wasserstoffsuperoxyd andererseits bedingt sei. Diese Deutung aber hat sich nach Willstätter[5]) als unrichtig erwiesen: Die wirkungslos gewordene Peroxydase ist in ihrer ganzen Menge noch vorhanden; sie erscheint aber durch Wasserstoffsuperoxyd gehemmt. Die Peroxydase addiert Wasserstoffsuperoxyd. »Die peroxydatischen Systeme haben die Bedeutung, daß in ihnen das Oxydationspotential gesteigert wird.« Gegenüber Warburg wird festgestellt, daß die Peroxydase keine Eisenverbindung, das Eisen sonach nicht für die Wirkung ausschlaggebend ist. Dagegen sei zuzugeben, daß gewisse Eisenverbindungen als Hilfsstoffe für die Peroxydase figurieren können (z. B. Oxyhämoglobin und Leukozytenperoxydasen).

Heinrich Wieland[6]) hat, um zum Peroxydaseprobleme Stellung zu nehmen, große Mengen des im Schwarzwalde einheimischen Pilzes Lactarius velleus auf Oxydase verarbeiten lassen. Nach Befreiung des Präparates, dessen Wirksamkeit mit Hilfe von Pyrogallollösung festgestellt worden ist, von dem beigemengten H_2O_2-zersetzendem Enzyme, der Katalase, bestand keine Schwierigkeit, hier reichliche Neubildung von Wasserstoffsuperoxyd festzustellen, wenn Lösungen von Hydrochinon oder anderen Phenolen, (wie Brenzkatechin, Pyrogallol, Guajakol), bei Gegenwart von Sauerstoff mit dem Pilzpräparate geschüttelt worden sind. Hier scheint der Sauerstoff also tatsächlich als Wasserstoffakzeptor gewirkt und sich mit dem an sich gerissenen Wasserstoffe zu H_2O_2 vereinigt zu

[1]) A. v. Szent-Györgi (Groningen), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 162, S. 399.
[2]) Mrs. Onslow and Miss Robinson (Cambridge), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 1138.
[3]) Fürth und Czyhlarz l. c.
[4]) Bach und Chodat.
[5]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1926, Bd. 59, S. 1871.
[6]) Heinrich Wieland und F. Gottwald Fischer, Ebenda S. 1180.

haben. Die Gegenwart von Zyaniden, welche an Eisensystemen hemmend angreift, übte hier keinerlei Hemmungswirkung aus[1]).

Auf die Kinetik der Oxydasen kann hier nicht eingegangen werden[2]).

Sie sehen, trotz aller errungenen Erfolge, weilen wir hier noch immer in einer Nebelsphäre, die zu durchdringen meine Augen zum mindesten nicht scharf genug sind.

Physiologische Leistungen der Peroxydasen.

Jetzt kommen wir aber erst zu dem springenden Punkte des ganzen Problems, nämlich zu der Frage, was denn diese katalytischen Agenzien oder Peroxydasen für oxydative Leistungen aufzuweisen haben. Vor $1^1/_2$ Dezennien habe ich darüber in meinen »Problemen« folgendes gesagt:

»Als man um die Mitte des vorigen Jahrhunderts auf die katalytische Wirkung des Blutfarbstoffes aufmerksam geworden war und in Erfahrung gebracht hatte, daß ein einziges winziges Tröpflein Blut ein ganzes großes Faß voll Guajaktinktur wie mit einem Zauberschlage in einen schönen blauen Farbstoff umzuwandeln vermag, hoffte man der Lösung der großen Rätselfrage, wie der Organismus seine Verbrennungen vollzieht, nahe zu sein und alle die vielen neuen Farbenreaktionen der Peroxydasen, die allmählich aufgefunden worden sind, haben durch den Pomp ihres Auftretens dieser Hoffnung immer wieder neue Nahrung geboten und immer wieder die Forschung verlockt, ihren Spuren zu folgen. Ich kann Ihnen aus eigener Erfahrung gestehen, daß ich mich selbst nicht eher von dem Banne der Suggestion, daß von hier aus der Weg zu den Mysterien der oxydativen Lebensprozesse führt, losmachen konnte, als bis ich mich davon überzeugt hatte, daß eine noch so wirksame Peroxydase auch nicht einmal imstande ist, ein Milligramm Zucker zu zerstören. Es liegt auch nicht der mindeste Anlaß vor, anzunehmen, daß die Oxydasen irgend etwas mit der vitalen Verbrennung der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette zu tun haben. Der Glanz der Farbenreaktionen darf uns nicht darüber täuschen, daß die Leistungen der Oxydasen in Wirklichkeit meist wenig imposant sind und daß sie sich auf eine sehr oberflächliche Oxydation besonders leicht angreifbarer hydroxylhaltiger, zyklischer Verbindungen, auf die Oxydation von Ameisensäure zu Kohlensäure u. dgl. beschränken. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß derartige Oxydationen physiologisch unwesentlich sein müssen. So ist die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure, die wir immerhin oxydativen Fermenten zumuten dürfen, sicherlich ein wichtiger Vorgang. Ebenso auch die Oxydation von zyklischen Eiweißspaltungsprodukten zu Melaninen, die ich seinerzeit dargetan habe und die nunmehr (vgl. Bd. I, S. 344—352) nach vielseitiger Durcharbeitung dieses Problems dem gesicherten Besitzstande der Physiologie angehört. Den letzten Geheimnissen des Lebens hat uns aber auch das Studium der Oxydasen nicht wesentlich näher gebracht. Dieses mein Zeugnis mag Ihnen, als dasjenige eines Mannes, dem die Oxydasen viel Zeit und Mühe gekostet haben und der mit zu der Zahl derjenigen gehört, die den Oxydasen ,aufgesessen' sind, unverdächtig erscheinen; denn es wäre für mich sicherlich weit erfreulicher, wenn ich heute das Gegenteil behaupten könnte.«

---

[1]) Vgl. HOPKINS l. c. p. 56.

[2]) CZYHLARZ und FÜRTH, BACH, ERNEST und BERGER, EULER und BOLIN, WILLSTÄTTER, SMIRNOW, UCKO und BANSI (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 159, S. 235) siehe dort die **Literatur!**

»Begnügt man sich,« so schließen BATTELLI und STERN ihre Monographie aus dem Jahre 1912, »den Oxydationsfermenten unbestimmte, nicht recht begrenzte Eigenschaften zuzuschreiben, so kann man ihnen auch unbeschränktes Wirkungsvermögen zuerkennen und infolgedessen auch annehmen, daß sie alle im Organismus vor sich gehenden Oxydationen bewirken. In dem Falle würde aber die Bezeichnung Ferment jede genaue Bedeutung verlieren und nichts anderes als Protoplasma- oder Zellenwirkung besagen. Will man jedoch die oxydierenden Fermente als eine genau definierte Fermentklasse mit gut charakterisierten Eigenschaften auffassen, so wird natürlich die Antwort anders ausfallen. Wir werden dann zugeben müssen, daß wir in den Tiergeweben kein einziges, die Eigenschaften der bisher bekannten Oxydationsfermente aufweisendes, Agens kennen, das die Fähigkeit besitzt, Verbrennungen zu bewirken, wie es die im Tierorganismus sich vollziehenden sind und auch nur im kleinsten Maßstabe z. B. die Atmung der Muskeln zu reproduzieren. Wir sind also nicht berechtigt, zu behaupten, daß die Verbrennungen durch die Wirkung oxydierender Fermente zustande kommen, und müssen uns sagen, daß der Mechanismus dieser Verbrennungen bisher unbekannt ist.«

Können und sollen wir diese Einstellung zum Oxydasenprobleme auch heute noch beibehalten? Ich für meine Person kann nur soviel sagen, daß ich der physiologischen Bedeutung der Peroxydasen doch nicht mehr so ablehnend wie früher gegenüberstehe, seitdem ich weiß, daß auch der rote Blutfarbstoff eine Art von Peroxydase ist und sich von anderen »Peroxydasen« in bezug auf sein fermentkinetisches Verhalten zum mindesten nicht prinzipiell und fundamental unterscheidet.

LXXIII. Vorlesung.

Katalasen — Gewebsatmung.

Katalasen.

Begriff der Katalasen.

Im Anschlusse an die Besprechung der Oxydationsfermente wollen wir uns in der heutigen Vorlesung zunächst mit den Katalasen beschäftigen.

Als Katalasen bezeichnet man Fermente, welche befähigt sind, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu zerlegen. Da dieser Sauerstoff in molekularer, nicht aktiver Form auftritt, müssen die Katalasen von den oxydativen Fermenten scharf auseinandergehalten werden. Die Bezeichnung »Katalase« rührt von Löw (1901) her; die Kenntnis derselben reicht aber viel weiter zurück; schon SCHÖNBEIN war mit ihnen vertraut und bereits THÉNARD kannte zu Anfang des vorigen Jahrhunderts die Tatsache, daß Gewebe verschiedenster Art, ebenso wie auch das Blutfibrin und wie kolloidale Edelmetalle, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen vermögen. Diese Erscheinung war auffallend genug, um die Katalasen nicht wieder von der Bildfläche der physiologischen Forschung verschwinden zu lassen. Dieselben sind lange Zeit hindurch mit den oxydativen Fermenten zusammengeworfen worden. Erst die Forschungen von BACH und CHODAT haben mit dieser Begriffsverwirrung gründlich aufgeräumt. SENTER, der die Katalase des Blutes in hämoglobinfreiem Zustande gewonnen hatte, schlug für dieselbe die Bezeichnung »Hämase« vor; doch ist dieselbe überflüssig und hat sich dementsprechend auch wenig eingebürgert.

Darstellung.

Von F. BATTELLI und L. STERN[1]) rührt ein Verfahren her, um Katalasepräparate von außerordentlich hochgradiger Wirksamkeit herzustellen. Man geht am besten von Pferde- oder Rinderleber aus, welche fein zerkleinert, mit Wasser längere Zeit geschüttelt und koliert wird; die Flüssigkeit wird sodann mit Alkohol gefällt, der abgetrennte Niederschlag wieder in Wasser gelöst und die Lösung wiederum mit Alkohol gefällt.

Man erhält so schließlich ein amorphes Pulver von geradezu unglaublicher katalytischer Wirksamkeit; 1 g davon kann in 10 Minuten bei Zimmertemperatur 4 kg Wasserstoffsuperoxyd unter Entwicklung von 1300 l Sauerstoffes zersetzen. Das Präparat ist dabei sehr haltbar und kann seine Wirksamkeit jahrelang ungeschwächt bewahren. Nun weiß man ja, daß manche kolloidale Metalle (wie das Platin, Palladium, Iridium und Osmium) auch außerordentlich starke katalytische Wirkungen auszuüben vermögen; so hat man berechnet, daß eine Osmiumlösung, welche nur mehr 0,0000000009 g Osmium im Kubikzentimeter enthält, Wasserstoffsuperoxyd noch deutlich zu zersetzen vermag. Immerhin waren BATTELLI und STERN

---

[1]) **Literatur über Katalasen:** F. BATTELLI und L. STERN, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 10, S. 531—597. — S. MORGULIS (Omaha), Ebenda 1924, Bd. 23, S. 308—366. — C. OPPENHEIMER, Fermente, 1926, Bd. 2, S. 1828—1871.

der Meinung, daß (insbesondere wenn man das vermutlich große Molekulargewicht der Katalase in Rechnung zieht) die Wirkung ihrer Katalase noch unendlich viel stärker sein dürfte, als diejenige des kolloidalen Platins.

Man hat weiterhin versucht, Katalasepräparate durch Adsorption an Kaolin und Aluminiumhydroxyd und Elution mit Phosphatpuffern, sowie durch Adsorption an dreibasisches Kalziumphosphat und Elution mit Dinatriumphosphatlösung zu reinigen.

Eigenschaften der Katalasen.

Eine lange Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Verhalten der Katalasen gegenüber den verschiedensten chemischen und physikalischen Agenzien. Man hat die Einwirkung von verschiedenen Temperaturen und Strahlenwirkungen, von Säuren und Basen untersucht. Das Wirkungsoptimum liegt nicht weit vom Neutralpunkte. Alle untersuchten Alkali- und Schwermetallsalze haben eine gewisse Hemmungswirkung entfaltet, ebenso viele organische Stoffe. Ausgeprägt ist die Hemmungswirkung der Blausäure. Es handelt sich hier um eine Hemmung, keine Zerstörung der Katalase. Infolge Zerstörung der Blausäure durch Wasserstoffsuperoxyd kann Erholung erfolgen. Nach WIELAND vollzieht sich die Hemmung durch einen Adsorptionsvorgang. Die Frage, ob das Vorhandensein von Eisen für die Wirkung der Katalase wesentlich sei und ob etwa die Blausäure sich unter Bildung von Komplexverbindungen an das Eisen anlagere, ist ungeklärt. Ebenso dunkel und verschwommen ist die Natur von »Antikatalasen« in den Geweben und die Wirkung von »Philokatalasen«, die imstande sein sollen, die hemmende Wirkung der Antikatalasen wieder aufzuheben[1]). Bezüglich aller dieser und vieler anderer Dinge muß ich Sie auf die umfangreichen Monographien von BATTELLI und LINA STERN, von SERGIUS MORGULIS sowie von CARL OPPENHEIMER verweisen (l. c.)

Wertbestimmung von Katalasepräparaten.

Die Wertbestimmung einer Katalase kann nach verschiedenen Prinzipien erfolgen. Man läßt eine bestimmte Menge des zu prüfenden Gewebes oder Präparates auf eine bekannte Menge Wasserstoffsuperoxydes einwirken und ermittelt nach einer gewissen Zeit entweder die entwickelte Sauerstoffmenge oder das Quantum unzersetzt gebliebenen Wasserstoffsuperoxydes. Man kann aber auch durch eine dynamische Meßmethode die Höhe der Quecksilbersäule messen, welche der bei der Reaktion in Freiheit gesetzte Sauerstoff zu heben, also den Druck, gegen den die Katalase zu arbeiten vermag[2]).

Wenn man die Wirkungen zweier Katalaselösungen miteinander vergleichen will, so sollte man, soviel ich sehe, das »katalytische Vermögen« derselben berechnen, welches nach VICTOR HENRI[3]) auch das einzige richtige Vergleichsmittel der Wirkungsstärke zweier kolloidaler Metallösungen ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch eine solche berechnet sich aus der Gleichung

---

[1]) BATTELLI und STERN nahmen an, daß die Fähigkeit des Serums und der Extrakte vieler Gewebe, die zerstörende Wirkung der »Antikatalase« auf die Katalase zu verhindern, einer besonderen Substanz, der Philokatalase zukommt. Die Aktivierung der »Philokatalase« soll wieder Sache einer besonderen Substanz, des »Aktivators der Philokatalase«, sein. In bezug auf eine derartige Terminologie möchte ich aber doch darauf hinweisen, daß eine ganze Summe komplizierter physikalisch-chemischer Faktoren in ihrer Zusammenwirkung jene Effekte auszulösen imstande sein dürfte, welche mit den Worten »Katalase, Antikatalase, Philokatalase, Aktivator der Philokatalase« bezeichnet werden. Will man also mit einem solchen Namen die unbekannte Summe derartiger Energieäußerungen undefinierter physikalisch-chemischer Faktoren bezeichnen, so ist schließlich nichts dagegen einzuwenden; für die Vorstellung, daß es sich dabei um »besondere Substanzen« handeln müsse, liegt aber, soweit ich sehe, bisher kein Anhaltspunkt vor.

[2]) W. LOEB und P. MULZER, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 339, 475.

[3]) V. HENRI, C. R. soc. de biol. 1906, Bd. 60, S. 1041.

$\frac{dx}{dt} = K(a-x)$, wo t die Zeit, a die Menge H_2O_2 zur Zeit o, x die Menge des zur Zeit t zersetzten H_2O_2 und k eine Konstante bedeutet und die nichts weiter aussagt, als daß die während irgendeines Zeitteilchens zerlegte Wasserstoffsuperoxydmenge der Menge des noch jeweilig vorhandenen H_2O_2 direkt proportional ist. Eine einfache Rechnung ergibt $K = \frac{1}{C} \log \frac{a}{a-x}$ und gestattet die Berechnung der Konstanten K.

Die Reaktionskinetik der Katalasenwirkung, bei der es sich nach SENTER um eine »Reaktion erster Ordnung« handeln soll, ist von sehr zahlreichen Autoren[1]) untersucht worden. Doch kann ich auf diesen Gegenstand, der ganz in das Gebiet der physikalischen Chemie fällt, hier nicht eingehen. Zahlreiche Untersuchungen betreffen ferner die Analogien zwischen der Wirkung der Katalasen und der kolloidalen Metalle.

Nach SCHADE soll es sich nicht um eine intermediäre Oxydbildung handeln und auch nicht (wie man wohl gemeint hat) um die Folgeerscheinungen einer großen Oberflächenentfaltung, sondern um elektrische Kraftwirkungen. Als Unterschied zwischen der Wirkung von Katalasen und kolloidalen Metallen ist besonders die Verschiedenheit der Empfindlichkeit gegen höhere Temperaturen sowie der Umstand geltend gemacht worden, daß die Wirkung der Katalasen eine streng spezifische ist, während kolloidale Metalle nicht nur Wasserstoffsuperoxyd zersetzen, sondern auch Guajaktinktur bläuen, Jod aus Jodwasserstoffsäure in Freiheit setzen können u. dgl. m. Eine interessante Analogie bildet das Verhalten gegen Zyanwasserstoff, der Katalasen, ebenso wie kolloidale Metalle, lähmt, und zwar derart, daß nach Vertreibung desselben das katalytische Vermögen wieder zum Vorschein kommt.

So wichtig nun alle diese Dinge für den physikalischen Chemiker auch sein mögen, so interessiert uns, von unserem Standpunkte aus, doch vor allem die Frage, welche Rolle denn den Katalasen im Wechselspiele der im lebendigen Organismus tätigen Kräfte zufällt.

Man hat auf diese Frage dadurch eine Antwort zu finden gehofft, daß man den Katalasegehalt von Geweben unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen verglichen hat. Leider ist dabei herzlich wenig herausgekommen.

Verbreitung der Katalasen. Man hat die allgemeine Verbreitung der Katalasen nicht nur bei Wirbeltieren, sondern auch bei Wirbellosen festgestellt — auch bei Anaerobiern, wie Ascaris. Im Blute finden sich die Katalasen fast nur in den Erythrozyten, während die Leukozyten nicht ins Gewicht fallen (trotzdem letztere, wie wir gehört haben, durch ihren Reichtum an Peroxydasen ausgezeichnet sind). Zellfreie Flüssigkeiten und Sekrete, auch die Lymphe, enthalten Katalasen höchstens in Spuren; (doch soll diese Regel nur für Wirbeltiere, nicht aber für Wirbellose gelten). Zellreiches Kolostrum ist reich an Katalase. Von den Organen steht die Leber in bezug auf den Katalasegehalt obenan. Viel Katalase findet sich auch im Gastrointestinaltrakte und in den Geschlechtsdrüsen; dagegen sind die Muskeln relativ arm daran. Auffallend ist der Katalasenreichtum des

---

[1]) SENTER, RAUDNITZ, LOCKEMANN, THIES und WICHERN, ISSAJEW, BREDIG und FAITELOWITZ, EULER, HERLITZKA, BACH, ISCOVESO, LOEB und MULZER u. a. vgl. die **Literatur** bei BATTELLI und STERN l. c. — MORGULIS (l. c. S. 341—354).

Fettgewebes trotz seiner Zellarmut. Es wäre wohl vorläufig verlorene Mühe, hier einen »Leitgedanken der Mutter Natur« auskltigeln zu wollen.

Physiol. Bedeutung der Katalasen.

Im Verlaufe des letzten Jahrzehnts hat W. E. BURGE durch eine geradezu unglaubliche Anzahl von Arbeiten[1]) die Menschheit um jeden Preis davon überzeugen wollen, daß die Katalasen nicht nur ein **Maß**, sondern sogar die **Ursache** der oxydativen Verbrennungen seien; doch lehnen die Sachkundigen eine derartige Auffassung mit allem Nachdrucke ab. SERGIUS MORGULIS[2]) kommt auf Grund eigener und fremder Untersuchungen und des Hinweises auf technische Mängel der Arbeiten von BURGE zu dem Ergebnisse, daß die Frage, ob die Katalase ein Maß für die Stoffwechseltätigkeit sei, ohne Zögern negativ beantwortet werden müsse. »Die Katalase ist kein Maß für die Stoffwechseltätigkeit, und wenn wir unsere Kritik dieser Ansicht in harten Worten ausgedrückt haben, so hat uns kein anderes Motiv dazu veranlaßt, als das Kapitel der Katalase von einer falschen Auffassung und Mißdeutung zu befreien, welche drohten, den ganzen Gegenstand in Mißkredit zu bringen.« Nicht minder eindeutig äußert sich CARL OPPENHEIMER[3]): BURGE ambitioniere nichts weniger, als den gesamten Stoffwechsel im ganzen Ablaufe des Lebens, bei fast allen Störungen, Krankheiten und Vergiftungen der Katalase zuzuschreiben. BURGES Schlüsse seien auch dann noch viel zu weitgehend, wenn wirklich bewiesen wäre (— was keineswegs der Fall ist —), daß die Katalase eine ständige Begleiterscheinung der oxydativen Vorgänge im Organismus sei. »Es wird ja auch nicht deswegen wärmer, weil das Thermometer steigt, und der Harnstoff ist ja auch nicht die Ursache des Eiweißabbaues« So kommt OPPENHEIMER auf Grund der Feststellungen vieler Autoren[4]) zum Schlusse, man könne wohl über die Burgesche Theorie die Akten schließen: »Ihr einziger richtiger Kern ist ein Zusammenhang der Katalase mit den prinzipalen Lebensvorgängen; und das wußten wir auch vor BURGE. Einen weiteren Fortschritt in bezug auf den Mechanismus dieser Vorgänge bringt er aber auch nicht.«

Die mehrfach geäußerte Meinung, daß der Katalasegehalt der Gewebe ein Maß für die Intensität der sich in ihnen abspielenden Verbrennungsvorgänge abgibt, wird schon dadurch hinfällig, daß, wie BATTELLI und STERN gezeigt haben, die Gewebe der Natter und der Kröte katalasenreicher sind, als diejenigen der Warmblüter; auch weisen die Muskeln trotz ihrer lebhaften Atemtätigkeit nur einen sehr geringen Katalasengehalt auf. Die Annahme eines Parallelismus zwischen Katalase- und Peroxydasegehalt der Organe ist ebenso unberechtigt.

Was nun weitere Versuche zur Deutung der Katalasenwirkung betrifft, ist die Vorstellung, daß die Katalasen mit dem Umsatze des Fettes irgend etwas zu tun haben, ganz unzureichend begründet. Gegen die Annahme von LOEW, daß die Katalasen dazu bestimmt seien, die lebenden Zellen gegen die Giftwirkung des bei den Oxydationsvorgängen angeblich auftretenden Wasserstoffsuperoxyds zu schützen, haben BACH und CHODAT geltend gemacht, daß dieses letztere gar nicht besonders giftig ist; (können doch manche niedrige Pflanzen in 1 prozentigem Wasserstoffsuperoxyd sehr wohl gedeihen). Wenn wiederum von anderer Seite her die Meinung vorgebracht worden ist, daß die Katalasen den Organismus angeblich gegen die Peroxydasen schützen sollen[5]), so muß demgegenüber betont werden, daß nach BACH und CHODAT in einem Systeme H_2O_2 + Peroxydase + oxydable Substanz + Katalase die Katalase

---

1) W. E. BURGE, Amer. Journ. of Physiol. 1916—1925, Vol 41—72.
2) L. c. S. 357.
3) C. OPPENHEIMER, Die Fermente. 5. Aufl. 1926, S. 1867—1870.
4) BRECHT, REIMANN und BECKER, STEHLE und MC CARTHY, MORGULIS, GÜNTHER, RABBENO.
5) A. HERLITZKA, Rendic. Accad. dei Lincei 1907, Vol. 16, p. 473 und frühere Arbeiten.

die oxydierende Wirkung der Peroxydase nicht im geringsten stören muß, vielmehr nur den von der Peroxydase nicht verbrauchten Wasserstoffsuperoxydrest beseitigt[1]).

Im Laufe der letzten Jahre ist durch die Untersuchungen WIELANDS die Idee wieder in den Vordergrund gerückt worden, Sinn und Zweck der Katalase sei, einen schädlichen Überschuß von Wasserstoffsuperoxyd zu beseitigen. Falls Sauerstoff wirklich als Wasserstoffakzeptor dient (vgl. die vorige Vorlesung) und dabei Wasserstoffsuperoxyd unter physiologischen Bedingungen entsteht, könnte man sehr wohl begreifen, daß Vorkehrungen getroffen sind, um schädliche H_2O_2-Mengen rechtzeitig aus den Geweben zu entfernen. Man hat neue Beobachtungen über das Auftreten von Katalase und von Wasserstoffsuperoxyd in Mikrokokkenkulturen[2]) in diesem Sinne gedeutet.

Schließlich sei gegenüber der Meinung von JOLLES[3]) und W. EWALD[4]), derzufolge Katalasen die Sauerstoffabspaltung aus dem Oxyhämoglobin zu erleichtern vermögen, festgestellt, daß E. v. CZYHLARZ und ich[5]) kräftig wirksame Katalase unfähig gefunden haben, die Oxydation des Ammoniumsulfids durch Oxyhämoglobin, sowie diejenige des Phenolphthalins durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Hämatin zu beschleunigen. Für die Annahme einer oxydativen Wirksamkeit der Katalasen liegt also gar kein Anhaltspunkt vor. Auch haben Versuche von S. MORGULIS[6]) ergeben, daß Katalase die Oxydation von Harnsäure nicht nur nicht fördert, sondern umgekehrt hemmt.

Sehr interessant sind einige das Hämoglobin betreffende neue Beobachtungen von RICHARD KUHN in Zürich. Er hat sich wiederum von der wohlbekannten Tatsache überzeugt, daß die peroxydatische Wirkung des Oxyhämoglobins nichts mit der Katalase zu tun hat. Wird aber Hämoglobin zu Hämin abgebaut, so tritt nunmehr plötzlich die katalatische Wirksamkeit auf. Diese Häminkatalase ist im Gegensatze zu den Warburgschen Eisensystemen auffallend indifferent gegenüber Blausäure.

Wenn wir nun zurückblicken, müssen wir ehrlicherweise eingestehen, daß wir nicht nur nichts Positives über die physiologische Wirksamkeit der Katalasen wissen, sondern auch, daß wir nicht einmal wissen, ob ihnen überhaupt irgendeine tiefgehende physiologische Bedeutung zukommt und ob sie nicht etwas ganz Zufälliges und Nebensächliches sind. Ich pflege alljährlich den Studenten in meiner Vorlesung den Versuch vorzuführen, daß ich einige Tropfen frischen Blutes in ein großes Becherglas bringe und dann Wasserstoffsuperoxyd dazugieße; wenn sich dann unter mächtiger, voluminöser Schaumentwicklung die Reaktion stürmisch vollzieht, wundern

---

[1]) BATTELLI und STERN, l. c. p. 594. — LINA STERN (russisch, Ronas Ber. 1927, Bd. 42, S. 148) zieht in bezug auf die Bedeutung der Katalasen eine scharfe Grenze zwischen Oxydasen und Oxydonen. Nur die Oxydasen, nicht aber die Oxydone bewirken das Auftreten von H_2O_2, das durch die Aktion der Katalasen unschädlich gemacht wird. Bei der Tätigkeit der Oxydone spielen die Katalasen keine Rolle; sie sollen aber für den glatten Ablauf der oxydativen Prozesse unentbehrlich sein. — Die Realität dieser Unterscheidungen muß erst durch weitere Untersuchungen sichergestellt werden.

[2]) RYWOSCH, KLUYVER, MC LEOD und GORDON, Miss CALLOW, AVERY und Mitarbeiter, vgl. die **Literatur** bei S. MORGULIS, l. c. p. 365—367.

[3]) A. JOLLES, Fortschr. d. Med. 1904, Bd. 22, S. 1229.

[4]) W. EWALD, Pflügers Arch. 1907, Bd. 116, S. 334.

[5]) E. v. CZYHLARZ und O. v. FÜRTH, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 389.

[6]) S. MORGULIS, l. c. S. 363.

und freuen sich die Hörer, und auch ich wundere und freue mich immer wieder über die merkwürdige und imposante Naturerscheinung. Aber ist damit gesagt, daß dieselbe irgend etwas mit den Lebensvorgängen zu tun habe? Ist es nicht denkbar, daß die Physiologen auch den Katalasen gerade wegen ihres imposanten Auftretens »aufgesessen« sind? Bitte, mißverstehen Sie mich nicht! Ich behaupte nicht, daß dies wirklich der Fall ist; aber ich halte es immerhin für möglich. Ich glaube, daß Sie, wenn Sie darüber nachdenken, mir recht geben werden.

Gewebsatmung[1]).

Hauptatmung und akzessorische Atmung.

Man hat nun, nachdem die Oxydasen und Katalasen die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt hatten, auf anderen Wegen versucht, dem Probleme der Verbrennungsvorgänge im Organismus beizukommen.

Ich möchte Ihnen da zunächst über die systematischen Untersuchungen von F. BATTELLI und L. STERN berichten. Dieselben unterscheiden zwischen der Hauptatmung und der akzessorischen Atmung der tierischen Gewebe. Die erstere ist der weitaus wichtigere, jedoch auch bei weitem labilere Vorgang, der an die Vitalität der Zellen geknüpft ist. In vielen Geweben (besonders reichlich in den Muskeln) findet sich ein Agens unbekannter Art, das »Pnein«, welches die Hauptatmung der Gewebe zu steigern vermag, wenn dieselbe nach dem Tode des Tieres allmählich schwächer geworden ist. Durch Auswaschen von »Pnein« größtenteils befreite Gewebe weisen nur eine sehr geringe Atemtätigkeit auf, die aber durch Zusatz von Pnein sehr gesteigert werden kann. Das Pnein wird demnach als »Aktivator des fundamentalen Atmungsprozesses« angesehen, während es keinen Einfluß auf die akzessorische Atmung ausübt. Das Pnein ist angeblich eine gegen Siedehitze, Pepsin und Trypsin beständige, wasserlösliche, dialysable Substanz, die in Alkohol wenig und in Äther gar nicht löslich ist. Wir werden im »Pnein« unschwer das Meyerhofsche Koferment wiedererkennen, von dem bei Gelegenheit der Zuckerzerstörung im Organismus soviel die Rede gewesen ist.

Während die Hauptatmung nicht durch fermentartige Agenzien bedingt sein dürfte, ist dies bei der akzessorischen Atmung anscheinend der Fall. Die Sauerstoffaufnahme bei derselben ist nicht unter allen Umständen von einer Kohlensäureentwicklung begleitet. Während die Hauptatmung, wie erwähnt, sehr labiler Natur ist, kann sich die akzessorische Atmung 24 Stunden und länger in den Geweben intakt erhalten. Wird ein fein zerriebenes Gewebe mit Alkohol oder besser noch mit Azeton behandelt und schnell im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, so erhält man ein Gewebspulver, das unter Umständen nicht unerhebliche Mengen Sauerstoffs aufzunehmen und Kohlensäure zu produzieren befähigt ist. Wir werden es uns noch sehr wohl überlegen müssen, ehe wir der »akzessorischen Atmung irgendwelche physiologische Realität zuerkennen. »Was man außerhalb der Zellen an O_2-Verbrauch und CO_2-Produktion geschehen sieht, ist in den späteren Stadien zweifellos Bakterienwirkung, in der ersten Zeit Dehydrasenwirkung« — so meint CARL OPPENHEIMER[2]), und er dürfte ganz recht haben.

Die Gewebsatmung wird durch Gifte, wie Blausäure, Oxalate und Natriumfluorid, geschädigt, von geringen Alkalikonzentrationen

---

[1]) **Literatur über Gewebsatmung:** H. WIELAND, Handb. d. Biochem. 1923, Bd. 2, S. 252—272. — W. LIPSCHITZ und ROSENTHAL, Ebenda, S. 654—700. — A. LÖWY, Ebenda 1925, Bd. 8, S. 9—30. — C. OPPENHEIMER, Lehrb. d, Enzyme 1927, S. 480—481, 497—499, 510—527.

[2]) C. OPPENHEIMER, Lehrb. d. Enzyme, 1927, S. 512.

dagegen vergrößert; ebenso steigert Zusatz von Glukose, Zitronen-, Äpfel- und Fumarsäure den Gasaustausch der Gewebe unter Umständen recht erheblich; dieselben sind ferner befähigt, Äthylalkohol zu Aldehyd und diesen zu Essigsäure zu oxydieren, sowie Bernsteinsäure zu Äpfelsäure (COOH.HC$_2$.CH$_2$.COOH ← COOH.CH(OH).CH$_2$.COOH) umzuwandeln[1]).

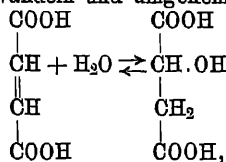
Versuche in ähnlicher Richtung sind von OLAV HANSSEN im Laboratorium F. Hofmeisters[2]) ausgeführt worden. Dabei wurden die zerkleinerten Gewebe bei Körpertemperatur in Flaschen unter Durchleitung von Sauerstoff geschüttelt und die abströmenden Gase auf ihren Kohlensäuregehalt geprüft. In ähnlicher Richtung bewegen sich auch die Versuche von HARDEN und MACLEAN, aus denen hervorgeht, daß isolierte Gewebe unter den gewählten Bedingungen in einer Sauerstoffatmosphäre nicht mehr Kohlensäure aus Zucker produziert haben, als wie in einer Stickstoff- oder Wasserstoffatmosphäre[3]). BUYTENDYK wiederum ging derart vor, daß er die Gewebe in einem abgemessenen Quantum einer geeigneten Salzlösung einschloß und die Erniedrigung das Sauerstoffgehaltes desselben bestimmte[4]). Schließlich hat LUSSANA derartige Versuche unter noch »physiologischeren« Bedingungen, außer mit physiologischer Kochsalzlösung auch mit Blutserum und mit Blut, ausgeführt[5]).

Warburgs Untersuchungen.

Wir sind in unseren Anschauungen in bezug auf die Gewebsatmungsvorgänge durch OTTO WARBURGS Untersuchungen[6]) um ein gutes Stück weiter gebracht worden. Namentlich seine Versuche an Seeigeleiern, die ich schon bei früherer Gelegenheit (Bd. 1, Vorl. 31, S. 435) gestreift habe, mochten zur Klärung unserer Anschauungen wesentlich beitragen. Es hat sich so herausgestellt, daß die Geschwindigkeit der Oxydationen in den in Seewasser suspendierten Seeigeleiern nicht nur durch den Befruchtungsvorgang mächtig gesteigert wird, sondern auch durch verschiedene andere Faktoren, so durch reine Kochsalzlösung, durch Spuren von Schwermetallen. Sie wächst nur langsam mit zunehmender OH-Ionenkonzentration. In hypertonischen, alkalischen Lösungen kann aber die Oxydationsgeschwindigkeit um mehr als 1000% (d. i. erheblich mehr als infolge der natürlichen Befruchtung) ansteigen. Interessanterweise ist es nun gelungen, die Struktur des unbefruchteten Eies völlig zu zer-

---

1) F. BATTELLI und L. STERN, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 21, S. 488; 1910, Bd. 28, S. 145; 1910, Bd. 30, S. 172; 1911, Bd. 31, S. 478; 1911, Bd. 33, S. 315; 1911, Bd. 36, S. 114; Ergebn. d. Physiol. 1912, Bd. 12, S. 215—216; C. R. soc. de biol. 1913, Vol. 74, p. 312; 1921, Vol. 84, p. 305; Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56. — L. STERN (Moskau), Ebenda 1927, Bd. 182, S. 139. Die Fähigkeit der Muskeln und anderer Organe, Fumarsäure in Äpfelsäure umzuwandeln und umgekehrt,

$$\begin{array}{ccc} \mathrm{COOH} & & \mathrm{COOH} \\ | & & | \\ \mathrm{CH} + \mathrm{H_2O} & \rightleftarrows & \mathrm{CH.OH} \\ \| & & | \\ \mathrm{CH} & & \mathrm{CH_2} \\ | & & | \\ \mathrm{COOH} & & \mathrm{COOH,} \end{array}$$

ist von diesen Autoren auf ein eigenes Ferment (»Fumarase«) bezogen und für physiologisch bedeutungsvoll gehalten worden.

2) O. HANSSEN (Labor. F. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 22, S. 433.

3) A. HARDEN und H. MACLEAN, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 43, S. 34.

4) F. J. J. BUYTENDYK (Utrecht), VIII. Int. Physiol. Kongr., Wien, 27.—30. September 1910.

5) F. LUSSANA (Bologna), Arch. di fisiol. 1909, Vol. 6, p. 269; 1910, Vol. 8, p. 239; 1911, Vol. 9, p. 575.

6) Vgl. diesbezüglich: O. WARBURG, Ergebn. d. Physiol. 1914, Bd. 14, S. 253 und W. LIPSCHITZ und ROSENTHAL, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 2, S. 656—666.

stören, ohne daß die Oxydationsgeschwindigkeit gleichzeitig abfiel, während schon eine partielle Zerstörung der Struktur des befruchteten Eies einen sehr starken Abfall der Oxydationsgeschwindigkeit um 90% und mehr zur Folge hatte. WARBURG erklärt dies in der Weise, daß er annimmt, in einer und derselben Zelle sei die Oxydationsgeschwindigkeit um so größer, je mehr »Struktur« sie enthält. Im unbefruchteten Ei, in dem die »Struktur« im Verhältnis zur Masse ganz zurücktritt, finden wir keinen deutlichen Einfluß der Struktur auf die Oxydationsgeschwindigkeit. Es braucht aber nur eine Veränderung der Zellgrenzschicht stattzufinden, damit die Oxydationsgeschwindigkeit um mehrere hundert Prozent emporschnelle. Eine derartige Veränderung vollzieht sich nun (unter Bildung einer Befruchtungsmembran) bei der natürlichen Befruchtung, doch können ähnliche Veränderungen auch durch chemische Agenzien hervorgebracht werden[1]). Die Atmung des Spermas als solchen ist hier ganz bedeutungslos. (Es ist berechnet worden, daß die zur Befruchtung nötige Spermamenge 1500—2000mal schwächer atmet, als die befruchtete Eiermenge.) WARBURG stellt sich nun auf den Standpunkt, geradeso wie die Gärung sei auch die Atmung ein durch Enzyme bedingter, von der Zelle abtrennbarer Prozeß. »Wenn auch durch das Atmungsferment allein ohne Mitwirkung sichtbarer Struktur die reaktionsträgen Brennstoffe mit dem Sauerstoff zur Reaktion gebracht werden, steigert sich doch die Geschwindigkeit der Oxydationsprozesse außerordentlich, wenn Oberflächen geboten werden, an denen die Reaktionsteilnehmer adsorptiv konzentriert werden. Je mehr Struktur vorhanden, um so stärker wird geatmet«[2]). Die Narkotika wiederum sollen die Zelloxydationen angeblich deswegen reversibel hemmen, weil sie an Strukturteilen der lebenden Zellen adsorbiert werden und die Zellbrennstoffe von dort verdrängen. Tatsächlich hemmen die Narkotika die Oxydationen um so stärker, je mehr sie adsorbiert werden. Dabei bitte ich Sie aber, im Hinblick auf das, was ich Ihnen in der vorigen Vorlesung über WARBURGS Theorie der Oxydationsfermente erzählt habe, im Auge zu behalten, daß für WARBURG[3]) der sauerstoffübertragende Bestandteil der Atmungsfermente das Eisen ist. Für ihn gibt es kein Leben ohne Eisen! Häminkohle wirkt auf Aminosäuren als Oxydationskatalysator! Nicht Eisen in beliebiger Form, sondern Eisen, gebunden an Stickstoff. Die hemmende Wirkung der Blausäure scheint auf einer lockeren Verbindung der Blausäure mit Eisen zu beruhen. WARBURG meinte z. B., die ganze Atmung der Seeigeleier rühre wahrscheinlich von nichts weiter her, als von der Verbrennung von Lezithin durch Ferrosalz, das in dem Eisen enthalten ist.

Koferment der Atmung.

Eine weitere wichtige Erkenntnis, die wir MEYERHOF verdanken, ist die, daß so etwas wie ein Koferment der Atmung existiert und anscheinend mit dem Kofermente der Hefegärung identisch ist. »Wir finden«, meint MEYERHOF, »durch das ganze Reich des Lebendigen ein und denselben Zusammenhang zwischen Sauerstoffatmung und Spaltungsstoffwechsel.« Man kann die durch Auswaschen verloren gegangene Gärfähigkeit der Hefe durch Muskelkochsaft wiederherstellen; man kann aber

[1]) Ähnliche Beobachtungen sind auch von C. SHEARER (Proc. Roy. soc. 1922, Bd. 93) an befruchteten Seeigeleiern, sowie von J. ZWEIBAUM (Arch. f. Protistenkunde 1921, Bd. 44) an Paramäcien im Stadium der Konjugation angestellt worden.

[2]) LIPSCHITZ und ROSENTHAL, l. c. S. 656.

[3]) O. WARBURG, Ber d. deutschen Chem. Ges. 1925, Bd. 58, S. 1001.

andererseits auch die Muskelatmung durch Hefekochsaft reaktivieren. Was dieses »Koferment der Atmung« ist und was es eigentlich bedeutet, wissen wir nun freilich nicht. Die naheliegende Erklärung, der Zusatz von Muskelkochsaft bedeute nichts weiter als Zusatz von Brennmaterial für die Zelle (z. B. Bernsteinsäure und Milchsäure), genügt nicht. Das Koferment ist kein Protein, es ist säurefest und koktostabil. A. v. SZENT-GYÖRGI meint, das Oxydationssystem der Milchsäure im Muskel bestehe aus einem schwer und einem leicht löslichen Anteil, welcher letztere eben das koktostabile Koferment sei. Jeder der beiden Anteile für sich sei unvermögend, die Milchsäure zu zerstören; erst ihre Kombination bringe die Milchsäureoxydation zuwege[1]).

Reduktive Vorgänge in Geweben.

Die sich in tierischen Geweben abspielenden Reduktionsvorgänge sind insbesondere von THUNBERG in LUND und seinen Mitarbeitern in einer langen Reihe von Untersuchungen mit Hilfe der Methylenblaumethode genau durchforscht worden. Es hat sich beispielsweise herausgestellt, daß fein verteilter frischer Pferdemuskel ein bei 60° zerstörbares, anscheinend fermentatives Agens enthält, welches bei Gegenwart von Bernsteinsäure imstande ist, Methylenblau zu entfärben. Dabei wird das Methylenblau zu der entsprechenden Leukobase reduziert, während gleichzeitig die Bernsteinsäure

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

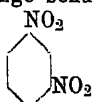
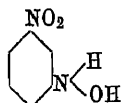
unter Verlust von 2 H in Fumarsäure

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \end{array}$$

übergeht. Mit Methylenblau gefärbte Muskelmasse entfärbt sich im Brutofen bei Gegenwart von Succinat auch in evakuierten Röhren bei Abwesenheit von Sauerstoff. Manche Organe, wie Leber, Lunge, Pankreas, Herz, Niere und Gehirn, vermögen übrigens auch bei Abwesenheit von Bernsteinsäure Methylenblau kräftig zu entfärben[2]). Beim Versuche mit dem Muskel kann die Bernsteinsäure durch viele andere organische Säuren (z. B. Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, β-Oxybuttersäure, Äpfelsäure, l-Weinsäure, Zitronensäure) ersetzt werden. Es hat sich weiterhin ergeben[3]), daß Herzmuskel stärker reduziert als Skelettmuskel, roter Muskel stärker als weißer, ein tetanisierter Muskel stärker als ein ruhender, und man hat einen gewissen Parallelismus zwischen Reduktionsvermögen und Intensität der funktionellen Leistung konstruieren wollen.

Nach EULER[4]) und seinen Mitarbeitern ist auch für diese enzymatischen Vorgänge die Gegenwart eines Hilfsstoffes, einer »Koreduktase«, erforderlich. Es scheint aber, daß diese identisch ist mit dem Atmungskofermente MEYERHOFS, ebenso wie auch mit dem »Pnein« von BATTELLI und STERN und mit der Kozymase der Hefegärung.

---

[1]) Näheres: O. MEYERHOF, Ber. d. deutschen Chem. Ges. 1925, Bd. 58, S. 991. — A. v. SZENT-GYÖRGI (Groningen). Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 157, S. 50. — LIPSCHITZ und ROSENTHAL, l. c. S. 667. — C. OPPENHEIMER, Lehrb. d. Enzyme 1927, S. 497—499, 522—524.

[2]) T. THUNBERG, Skandin. Arch. 1917, Bd. 35, S. 167 und zahlreiche spätere Arbeiten.

[3]) G. AHLGREN (Laboratorium von Thunberg), Ebenda 1921, Bd. 41. — Vgl. auch G. M. WISHART (Lund), Biochem. Journ. 1923, Vol. 17, p. 103.

[4]) H. v. EULER, NILSON und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1926, Bd. 162, S. 72 und 1927, Bd. 163, S. 202.

Man hat versucht, das reduzierende Vermögen von Geweben quantitativ zu bestimmen, indem man die zur Reduktion gewisser Farbstoffe unter standardisierten anaeroben Bedingungen erforderliche Zeit ermittelt hat. Einer der empfindlichsten Indikatoren zur Erkennung des reduzierenden Vermögens von Geweben und biologischen Flüssigkeiten scheint das Indophenol-Bromphenol zu sein. Dem Blutplasma scheint ein reduzierendes Vermögen ganz abzugehen; dasselbe ist in parenchymatösen Organen, wie Leber, Niere und Hoden, am stärksten ausgebildet[1].

WERNER LIPSCHITZ hat die Reduktion aromatischer Nitrogruppen als Indikator für Atmungsvorgänge benützt. Das farblose, wasserunlösliche, aber lipoidlösliche m-Dinitrobenzol ($C_6H_4(NO_2)_2$) wird in Pulverform dem Organbrei zugesetzt und das durch Reduktion daraus entstandene gelbe Nitrophenylhydroxylamin ($NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot N{<}^{H}_{OH}$) wird einfach im Filtrate kolorimetriert. Während die Methylenblauentfärbung unempfindlich gegen Blausäure ist und auch rein chemisch durch Zellbestandteile (wie Zystin, Aminosäuren und Globulin) bewirkt wird, handelt es sich hier um eine sehr labile, gegen Blausäure sehr empfindliche Wirkung. Auch diese ist abhängig von der Wirksamkeit eines »Kofermentes«. Wasserextrahierte Muskeln sind unwirksam und gewinnen ihr Reduktionsvermögen wieder durch Zusatz von Muskel- oder Hefekochsaft, sowie von gewissen organischen Säuren (wie Bernstein-, Fumar-, Milch- und Zitronensäure). Auch die Gewebe streng anaerober Ascariden zeigen ein analoges Verhalten. Nur ist die Reduktion der Nitrogruppen hier unempfindlich gegen Blausäure. In diesem Zusammenhange ist es interessant, daß Ascariden einen stundenlangen Aufenthalt in 3%iger Blausäure vertragen[2]. — Durch Wasserstoff erstickte Froschspermatozoen erlangen durch Zusatz von Dinitrobenzol als Wasserstoffakzeptor ihre Beweglichkeit genau so wieder, wie durch molekularen Sauerstoff[3].

Wielands Dehydrierungstheorie.

Derartige Beobachtungen können als Stützen der Wielandschen Dehydrierungstheorie verwertet werden, von der in der vorigen Vorlesung ausführlich die Rede gewesen ist[4].

Im Sinne von WIELAND sollte Wasserstoff und Sauerstoff unter der Bildung von Wasserstoffsuperoxyd reagieren $\left(\begin{matrix}H\\H\end{matrix} + O_2 = H_2O_2\right)$ und dieses dann durch Katalasenwirkung unschädlich gemacht werden. WARBURG[5] hat dagegen u. a. folgendes geltend gemacht: Die Atmung der Alge Chlorella wird durch Blausäure nicht gehemmt; wohl wird aber die Katalasespaltung von Wasserstoffsuperoxyd bei der Chlorella durch Blausäure aufgehoben. Es wird daraus gefolgert: »daß die Traube-Wielandsche Reaktion entweder in dem Vorgange der Atmung überhaupt nicht erfolgt oder höchstens in einem belanglosen Maße.«

Reduzierende Gewebsbestandteile.

PAUL EHRLICH hat gelegentlich seiner Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus Tieren Methylenblau injiziert. Dieser Farbstoff wird durch Reduktion in seine Leukoverbindung umgewandelt; durch Oxydation dieser Leukoverbindung kann der ursprüngliche Farbstoff wieder regeneriert werden. Es ließ sich nun bei den mit Methylenblau injizierten Tieren leicht feststellen, in welchen Organen der blaue

---

[1] VOEGTLIN, JOHNSON and DYER, Journ. of Pharmacol. 1924, Vol. 24, p. 305.
[2] W. LIPSCHITZ und Mitarbeiter (Labor. von Ellinger, Frankfurt a. M.), Pflügers Arch. 1921, Bd. 191.
[3] Nach LIPSCHITZ und GOTTSCHALK.
[4] Vgl. H. WIELAND, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 2, S. 263—265. — H. WIELAND und F. BERGEL, Liebigs Ann. 1924, Bd. 499, S. 296.
[5] Durch seinen Schüler TANAKA.

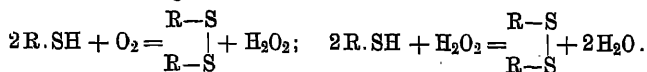
Farbstoff seine Färbung behalten hatte und in welchen er entfärbt worden war, um beim Zutritt atmosphärischer Luft wieder regeneriert zu werden. Die Reduktion des Methylenblaus in den Geweben kann durch Titration mit Titanchlorid verfolgt werden[1]. Es sind aber im Organismus noch zahlreiche andere Beispiele von Reduktionswirkungen gelegentlich beobachtet worden: so die Reduktion von Nitraten zu Nitriten, von Arsensäure zu arseniger Säure, von Nitrobenzol zu Anilin, von Jodaten zu Jodiden, von Telluraten zu Tellur; von Schwefel zu Schwefelwasserstoff u. dgl. m.[2].

Derartige Reduktionswirkungen sind nun von manchen Autoren in dem Sinne gedeutet worden, daß diese die Existenz reduzierender Fermente (Reduktasen) annahmen. So schrieb DE REY-PEILHADE die Reduktion von fein emulgiertem Schwefel zu Schwefelwasserstoff, welche manche Gewebe zu vollziehen vermögen, einem Fermente, dem »Philothion«, zu, dessen physiologische Aufgabe darin bestehen sollte, in die Gewebe gelangenden Sauerstoff zu Wasser zu reduzieren[3].

Alle diese Beobachtungen erscheinen nun aber in einem ganz neuen Lichte, seitdem HEFFTER[4] dieselben einem systematischen Studium unterworfen hat. Es hat sich dabei herausgestellt, daß sicherlich ein großer Teil jener Erscheinungen, welche mit der Autoxydabilität und dem Reduktionsvermögen des Protoplasmas zusammenhängen, durch die Gegenwart von Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) bedingt ist. Die schöne Violettfärbung, welche das Nitroprussidnatrium mit Alkalisulfiden gibt, gestattet es, den Sulfhydrylgruppen nachzugehen. ARNOLD vermochte festzustellen, daß zahlreiche Eiweißkörper die Reaktion geben, und daß dieselbe in enteiweißten Organextrakten durch die Gegenwart von Zystein

$$\begin{array}{l} CH_2.SH \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

bedingt sein kann[5]. Die Art und Weise nun, wie Sulfhydrylgruppen mit Sauerstoff reagieren, wird durch die Autoxydation des Thiophenols $C_6H_5.SH$ illustriert[6], welches beim Schütteln mit Luft Sauerstoff aufnimmt, wobei Wasserstoffsuperoxyd intermediär entsteht. Nach HEFFTER läßt sich dementsprechend die Reaktion der Sulfhydrylgruppen in den Geweben in folgender Weise schematisieren:

$$2R.SH + O_2 = \begin{array}{l} R-S \\ \quad | \\ R-S \end{array} + H_2O_2; \quad 2R.SH + H_2O_2 = \begin{array}{l} R-S \\ \quad | \\ R-S \end{array} + 2H_2O.$$

In dieser Art könnte man sich etwa den (sich spontan und bei niederer Temperatur vollziehenden) Übergang des Zysteins in das Zystin vorstellen.

---

[1] H. WICHERN (Leipzig), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 57, S. 365.

[2] **Literatur über die Reduktionswirkungen der Gewebe:** A. HEFFTER, Mediz. naturw. Arch. 1907, Bd. 1, S. 82—103. — T. THUNBERG, Ergebn. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 328—344

[3] Vgl. auch: D. F. HARRIS (Birmingham), Biochem. Journ. 1910, Bd. 5, S. 143. — A. MONTUORI, Memorie della Soc. ital. delle scienze, Serie III, 1910, Bd. 16, S. 237; Arch. ital. de biol. 1911, B. 55, S. 197.

[4] A. HEFFTER l. c. und Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 5, S. 213; Arch. f. exper. Pathol., Schmiedeberg-Festschr. 1908, S. 253. — B. STRASSNER (Labor. von Heffter), 1910, Bd. 29, S. 295.

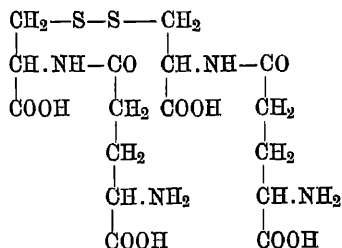
[5] V. ARNOLD (Lemberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 70 S. 300, 314.

[6] Nach ENGLER und BRONIATOWSKI.

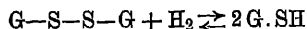
»Die Hauptergebnisse der vorliegenden Untersuchungen«, sagte HEFFTER[1]), »lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Reduktionen des Methylenblaus, des Schwefels, der Telluroxyde usw. durch tierische und pflanzliche Zellen keine Fermentwirkungen sind[2]). Sie sind zurückzuführen auf die Anwesenheit eiweißartiger Stoffe, die eine oder mehrere Sulfhydrylgruppen enthalten. Der leicht bewegliche Wasserstoff dieser Gruppe vermag, wie aus dem Verhalten des Zysteins und ähnlicher Verbindungen hervorgeht, starke Reduktionswirkungen auszuüben. Er ist auch fähig, sich direkt mit molekularem Sauerstoff zu vereinigen. Daher sind die Sulfhydrylverbindungen der Gewebe autoxydabel. Hierdurch ist wenigstens teilweise die Sauerstoffaffinität der Zellen zu erklären, andererseits die Möglichkeit der Wasserstoffsuperoxydbildung gegeben.« Gewisse Gewebsbestandteile können dabei als Katalysatoren wirken und die durch die Sulfhydrylgruppen bewirkte Reduktion beschleunigen.

Glutathion.

Diese ganze Forschungsrichtung hat nun dadurch einen mächtigen Ruck nach vorwärts erhalten, daß Sir FREDERICK GOWLAND HOPKINS[3]) im Jahre 1921 das **Glutathion** entdeckt und sowohl aus Hefe als auch aus tierischen Geweben dargestellt hat. Es handelt sich um eine peptidartige Verbindung, welche aus **Zystin** und **Glutaminsäure** zusammengesetzt ist. Ihre Formel

$$
\begin{array}{llll}
CH_2-S-S- & CH_2 & & \\
| & | & & \\
CH.NH-CO & CH.NH-CO & & \\
| \quad\quad\quad | & | \quad\quad\quad | & & \\
COOH \quad CH_2 & COOH \quad CH_2 & & \\
\quad\quad\quad\;\; | & \quad\quad\quad\;\; | & & \\
\quad\quad\quad CH_2 & \quad\quad\quad CH_2 & & \\
\quad\quad\quad\;\; | & \quad\quad\quad\;\; | & & \\
\quad\quad\quad CH.NH_2 & \quad\quad\quad CH.NH_2 & & \\
\quad\quad\quad\;\; | & \quad\quad\quad\;\; | & & \\
\quad\quad\quad COOH & \quad\quad\quad COOH & &
\end{array}
$$

ist durch die Synthese von STEWART und TUNNICLIFFE bestätigt worden[4]).

Diese höchst interessante Verbindung tritt nun in doppelter Gestalt auf: in obiger **Sulfidform** (abgekürzt: G—S—S—G) und in einer Sulfhydrylform G.SH, indem sie mit Wasserstoff nach der Gleichung

$$G-S-S-G + H_2 \rightleftarrows 2\,G.SH$$

reagiert. Aus den Arbeiten der Schule von Cambridge, sowie aus derjenigen von **Thunberg** und von **Meyerhof** ist zu ersehen, daß eine derartige Umsetzung einer S—S-Gruppe tatsächlich imstande ist, Oxydationen in Muskel- und Leberpräparaten zu beschleunigen[5]). Das Glutathion kann, in Anlehnung an WIELANDS Anschauungen, als **Wasserstoffakzeptor** betrachtet werden. Seine reduzierte Form soll mit atmosphärischem Sauerstoff unter Bildung von Wasserstoffsuperoxyd reagieren,

---

1) A. HEFFTER, Med. Naturw. Arch. 1907, Bd. 1, S. 103.

2) Auch ABELOUS, ISCOVESO u. a. haben Zweifel an der Fermentnatur der Reduktasen geäußert. — Vgl. auch: K. SPIRO, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 474.

3) F. G. HOPKINS, Skandin. Arch. 1926, Vol. 49, p. 52—56 (Vortrag im Physiologenkongr. Stockholm 1926). — H. E. TUNNICLIFFE, Biol. Review of the Cambridge Physiol. Society 1926, Vol. 2, p. 80—90 (Referat über die Arbeiten von HOPKINS und seinen Mitarbeitern).

4) Nach HUNTER und EAGLES (Toronto, Journ, of biol. Chem. 1927, Vol. 72) soll die Formel komplizierter sein, eine Möglichkeit, die auch HOPKINS (ebenda p. 185) einräumt.

5) E. C. KENDALL and F. F. NORD, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 69, p. 295.

das dann seinerseits andere Substanzen direkt oder indirekt etwa unter Mitwirkung von Peroxydasen zu oxydieren vermag[1]. Das Eisen braucht bei einer derartigen Auffassung im Sinne WARBURGS keineswegs zu kurz zu kommen. Zystein

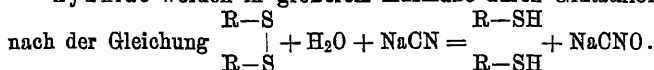
$$\begin{array}{l} CH_2.SH \\ | \\ CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

ebenso wie Glutathion in seiner G—SH-Form scheint nur bei Gegenwart von Eisenspuren »autoxydabel« zu sein[2]. Es könnte immerhin sein, daß das Eisen bei den durch das Glutathion eingeleiteten Oxydationen eine Rolle spielt[3]; doch ist eine solche keineswegs allgemein anerkannt[4].

Was nun die physiologische Bedeutung des Glutathions betrifft, enthalten nach HOPKINS Gewebe nicht unerhebliche Mengen von Substanzen, die imstande sind, die Disulfidgruppe des Glutathions zu reduzieren. Der Sulfhydrylwasserstoff kann dann, sei es auf Sauerstoff, sei es auf anaerobe Akzeptoren, mit weit größerer Geschwindigkeit übertragen werden, als dies bei Abwesenheit des Glutathions der Fall ist. Es ist dies z. B. durch Messung des Reduktionspotentials gewaschener Hefe gegenüber Methylenblau sichergestellt worden[5]. Man hat ferner gefunden, daß wasserextrahierte, im Vakuum getrocknete Muskulatur unter Einwirkung von Glutathion die gewaltige Menge von 400 ccm O_2 pro Gramm aufnimmt, wobei es als echter Katalysator wirkt, ohne selbst dabei eine Veränderung zu erfahren[6]. Das stark ungesättigte Leinöl, ebenso wie Linolensäure, sowie deren Glyzeride und Lezithide, können bei Gegenwart von Glutathion vom Luftsauerstoff oxydiert werden[7] u. dgl. m.

Man hat versucht, den Gehalt von Organen auf Grund der Rotfärbung, welche das Glutathion (ebenso wie das Zystein) mit Nitroprussidnatrium und Ammoniak gibt, zu schätzen. So sind z. B. im Kaninchenmuskel 0,04 %, in der Leber 0,24 %, in Hefe 0,18 % gefunden worden[8]; rote Blutkörperchen sollen 0,1 % davon enthalten[9]. Ein französischer Autor hat in Skelettmuskeln 0,06 %, im Herzmuskel 0,12 %, in Nebennieren gar 0,48 % davon gefunden[10].

Zyanide werden in größerem Ausmaße durch Glutathion entgiftet[11], vielleicht nach der Gleichung

$$\begin{array}{l} R-S \\ | \\ R-S \end{array} + H_2O + NaCN = \begin{array}{l} R-SH \\ \\ R-SH \end{array} + NaCNO.$$

Es ist nicht uninteressant, daß die der normalen Augenlinse eigentümliche Zysteinreaktion bei der Ausbildung eines grauen Stars verloren geht[12].

Wird ein Wasserstoffstrom durch eine Zystin- oder Zysteinlösung durchgeleitet, so wird kaum Schwefel abgespalten; aus Blut dagegen wird reichlich Schwefel abgespalten, das dem Glutathion der Erythrozyten entstammen dürfte[13].

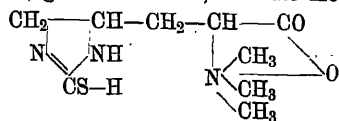
---

1) TUNNICLIFFE l. c,
2) Vgl C. OPPENHEIMER, l. c. S, 481.
3) D. E. HARRISON, Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 1009.
4) TUNNICLIFFE l. c,
5) CANNAN COHEN und CLARK.
6) HOPKINS und DIXON.
7) ALLOT.
8) TUNNICLIFFE.
9) HUNTER und EAGLES vgl. auch KÜHNAU (Labor. von E. P. Pick, Wien), Arch. f. exp. Pathol. 1927, Bd. 123, S. 24.
10) B. LÉON, Paris méd. 1927, Vol. 17, p. 452.
11) VOEGTLIN, JOHNSON, DYER, Journ. of Pharm. Vol. 27, p. 467.
12) Y. SHOYI (japanisch, Ronas Ber. 1927, Bd. 40, S. 636). — Auch ultraviolette Strahlen und Luftdruckleitung verändert die Zysteinreaktion des gelösten Krystallins.
13) KÜHNAU, l. c.

Daß aber auch mit dem Glutathion noch lange nicht alle Geheimnisse dieses dunkeln Winkels ausgeschöpft sind, daß man hier vielmehr noch auf große Überraschungen gefaßt sein muß, beweisen neue Beobachtungen amerikanischer Autoren[1], welche in menschlichen Blutkörperchen 0,010—0,025 % einer schwefelhaltigen Verbindung, des »Thiazins«, gefunden haben, dem die Konstitution

```
CH2———CH—CH2—CH———CO
 |      |       |      \
 N      NH      |  CH3  \
  \\   /        | /      O
   CS—H         N———————/
                |\
                | CH3
                 \
                  CH3
```

zugeschrieben wird[2].

Lebendes und totes Eiweiß.

Man hat dem gewöhnlichen »toten« Eiweiß das »lebendige Eiweiß« PFLÜGERS (bzw. das »aktive Eiweiß« LÖWS oder das »Biogen« VERWORNS) gegenübergestellt. Das lebendige Eiweiß sollte durch eine besondere Labilität ausgezeichnet sein. Über die Ursache dieser Labilität hat man sich verschiedene Vorstellungen gebildet. PFLÜGER und VERWORN glaubten, daß Kohlenstoff- und Stickstoffatome in seinem lebendigen Eiweiß zu Zyanradikalen vereinigt seien, die im »toten« Eiweiß ganz fehlen.

LÖW hat wiederum einige Dezennien lang die Hypothese verfochten, daß die Labilität des lebendigen Protoplasmas auf einer Koexistenz von Aldehyd- und Aminogruppen beruhe. Die angeblichen Beweisgründe für diese Hypothese sind etwa die folgenden: Einmal der Umstand, daß Aminoaldehyde, z. B. die Verbindung $\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ | \\ COH \end{array}$, sehr labile Substanzen sind. Ferner soll lebendes Protoplasma, zum Unterschiede vom toten, seine Aldehydnatur durch seine Fähigkeit verraten, verdünnte alkalische Silberlösungen zu reduzieren. Schließlich sind jene Substanzen, welche entweder mit Aldehydgruppen reagieren (wie Blausäure, Hydrazin, Hydroxylamin, Semikarbazid), oder aber Aminogruppen angreifen (wie Formaldehyd und salpetrige Säure), durchaus heftige Protoplasmagifte. Allen derartigen Hypothesen gegenüber muß betont werden, daß, seitdem FRANZ HOFMEISTER einen typischen Eiweißkörper, wie das Eiereiweiß, kristallisiert dargestellt hat, die Vorstellung eines »lebenden Eiweiß« für den Chemiker jede Berechtigung verloren hat (vgl. Bd. 1, S. 3). Nicht im Bau des Eiweißmoleküles, sondern in der Organisation der Zelle steckt für uns das große und unbegreifliche Geheimnis des Lebens. Dort ist die große Mauer aufgerichtet, von der es heute leider noch heißen kann: »Nach drüben ist die Aussicht uns verrannt.« Wir wollen aber nicht fortsetzen: »Tor, wer dorthin die Augen blinzelnd richtet«, vielmehr hoffen und vertrauen, daß die siegreich vordringende Wissenschaft auch in diese Mauer dereinst Bresche legen wird. Daß dies aber auf dem Wege theoretischer Spekulationen zu geschehen vermag, glaube ich allerdings nicht, so sehr ich auch sonst geistvolle Gedankenzusammenhänge würdige und so hoch ich im allgemeinen den heuristischen Wert einer der Forschung voraneilenden Hypothese zu schätzen weiß.

Sauerstoffzehrung im Blute.

Im Anschlusse an das Problem der reduzierenden Gewebsbestandteile wenden wir uns nunmehr der Frage der Sauerstoffzehrung im Blute zu. Nachdem es

---

[1] NEWTON, STANLEY R. BENEDICT, DAKIN (Cornell Univ.), Journ. of biol. Chem. 1927, Vol. 72, p. 367.

[2] Identisch mit TANRETS »Ergothionein«, dem BARGER und EWINS obige Konstitution zugeschrieben haben.

schon bekannt war, daß Blut, welches längere Zeit gestanden hatte, sauerstoffärmer wird, ist durch Arbeiten von EDUARD PFLÜGER und von ALEXANDER SCHMIDT aus den sechziger Jahren der Nachweis erbracht worden, daß aus dem aus der Ader gelassenen Blute nicht unbeträchtliche Sauerstoffmengen unter gleichzeitiger Kohlensäurebildung verschwinden können. Als man nun auf die Suche nach den reduzierenden Stoffen ging, von denen man annahm, daß sie sich im Erstickungsblute besonders reichlich anhäufen müßten, stellte es sich bald heraus, daß nur die Blutkörperchen, nicht aber das Serum des Erstickungsblutes, Sauerstoff zu binden vermögen, und daß auch die Lymphe erstickter Tiere frei von reduzierenden Substanzen sei[1]. In neuerer Zeit ist die Frage der Sauerstoffzehrung im Blute insbesondere von P. MORAWITZ und seinen Schülern systematisch untersucht worden. Es hat sich dabei die Wahrnehmung bestätigt, daß auch im Zustande schwerster Asphyxie keinerlei sauerstoffgierige Substanzen aus den Geweben in die Blutbahn übertreten, welche etwa befähigt wären, sich schon bei einfacher Anwesenheit von Sauerstoff zu oxydieren. Die sich im Blute vollziehenden Oxydationsvorgänge sind offenbar an die zelligen Elemente gebunden. Während die Blutkörperchen erwachsener Menschen nur einen undeutlichen Sauerstoffverbrauch aufweisen, trat ein solcher mit größter Deutlichkeit bei den Erythrocyten junger Individuen zutage. Auch die Blutplättchen scheinen irgend etwas mit der Sauerstoffzehrung zu tun zu haben. Sehr auffallend ist es, daß das Blut von Kaninchen, welche durch subchronische Phenylhydrazinvergiftung anämisch gemacht worden waren (im Gegensatze zu normalem Blute), in vitro eine erhebliche Sauerstoffzehrung und Kohlensäurebildung zeigte. Diese erwies sich als unabhängig vom Serum und den Leukozyten und war durch den Reichtum des Blutes an jungen Erythrozyten bedingt; die Sauerstoffzehrung scheint einen Maßstab für die Intensität der Regenerationsvorgänge im Blute zu gewähren[2].

Eine hübsche Beobachtung rührt aus dem Laboratorium von Magnus[3] in Utrecht her. Wenn man durch Amylnitrit in frischem defibrinierten Blut einen großen Teil des Blutfarbstoffes in Methämoglobin umwandelt, findet nach einigem Stehen eine Rückbildung des letzteren zu Hämoglobin statt. Durchleiten von Wasserstoff ist ohne Wirkung. Organbrei sowie Thiosulfat $SO_2\langle^{OH}_{SH}$ beschleunigt diese Umwandlung, ebenso Durchströmung durch ein Katzenherz. Auch hier handelt es sich offenbar um eine Reduktionswirkung. Wissen wir doch, daß es auch durch andere Reduktionsmittel gelingt, Methämoglobin in reduziertes Hämoglobin umzuwandeln (siehe I. Bd., Vorl. 14, S. 177).

Methoden zur Untersuchung der Atmung isolierter Organe.

Wir müssen uns in der Physiologie leider öfters damit begnügen, Erscheinungen, die wir nicht zu verstehen und zu erklären vermögen, zum mindesten doch messend zu verfolgen. So hat man es denn, wenn man auch dem Wesen der Verbrennungsvorgänge im lebenden Organismus kaum näher gekommen ist, doch immerhin gelernt, quantitative Untersuchungen über die Atmung der einzelnen Organe auszuführen. Die Versuche in dieser Richtung reichen allerdings bis zu CARL LUDWIG und seiner Schule zurück. Während man aber bis vor wenigen Jahrzehnten nur auf indirektem Wege in einzelnen Fällen aus Beobachtungen der Energiebilanz des Gesamtorganismus erschließen konnte, mit welchem Anteile die Leistungen einzelner Organe an derselben beteiligt sind, kann man sich jetzt immerhin an die letzteren direkt heranwagen.

---

[1]) Vgl. die **Literatur:** N. ZUNTZ, Hermanns Handb. d. Physiol. 1882, Bd. 4, II, S. 92.

[2]) P. MORAWITZ, Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S. 298. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100, S. 191; 1911, Bd. 103, S. 253. — S. ITAMI (Med. Klin. Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 62, S. 93. — O. WARBURG (Med. Klin. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 69, S. 452. — M. ONAKA, Ebenda 1911, Bd. 71, S. 193.

[3]) SAKURAI (Labor. von Magnus, Utrecht), Arch. f. exper. Path. 1925, Bd. 107, S. 287; Bd. 109, S. 198, 214.

Man kann dabei nun derart vorgehen, daß man die Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutgase des künstlich durchbluteten, in situ befindlichen Organes untersucht, indem man Blutproben aus Arterie und Vene entnimmt. Natürlich muß man dabei auch die Blutmenge kennen, welche das Organ in der Zeiteinheit passiert. Früher pflegte man sich für derartige Zwecke mit der Ludwigschen Stromuhr zu behelfen. Jetzt geht man nach BRODIE besser derart vor, daß man das Organ luftdicht in eine Kapsel einschließt, während einer abgemessenen Zeit die Vene abklemmt, gleichzeitig das Blut aus der Arterie nachströmen läßt und die dadurch hervorgerufene Volumsvermehrung onkometrisch mißt.

Blutgasanalyse nach Barcroft und Haldane.

Was nun die Methoden der Blutgasanalyse betrifft, welche bei derartigen Untersuchungen in Betracht kommen, sind dieselben einerseits auf den Gebrauch der Pflügerschen Quecksilberluftpumpe, andererseits aber auf der Anwendung des Haldaneschen Prinzipes basiert, demzufolge man den Sauerstoff im Blute bestimmen kann, indem man ihn aus dem lackfarben gemachten Blute mit Kaliumferrizyanid austreibt. Wer sich darüber näher belehren will, möge die ausgezeichnete Abhandlung von JOSEF BARCROFT[1]) zur Hand nehmen, der die Methodik derartiger Bestimmungen bis zu einem hohen Grade von Vollkommenheit ausgestaltet hat. Da ein Kubikzentimeter Blutes für die Bestimmung nach dem Barcroft-Haldaneschen Verfahren für die Gasanalyse genügt, ergibt sich der Vorteil, daß man auch mit kleinen Organen zu arbeiten und dieselben zu vergleichen vermag. Der Apparat besteht aus einem kleinen Glasgefäße, in das mit Hilfe einer Dreiweghahneinrichtung die zu analysierende Blutprobe direkt aus dem Gefäße des Tieres eingelassen wird. Das Gefäß ist so eingerichtet, daß darin der Sauerstoff der Blutprobe durch Kaliumferrizyanid freigemacht und die dadurch hervorgerufene Drucksteigerung manometrisch gemessen wird. Ein ähnliches Verfahren, wobei statt des Ferrizyanids Weinsäure zur Anwendung kommt, gestattet es, nachher auch die aus ihrer Alkalibindung freigemachte Kohlensäure zu bestimmen. Der Sauerstoffgehalt in einem Kubikzentimeter Ochsen- bzw. Katzenblutes, für den die hämoglobinometrische Bestimmung einen Durchschnittswert von 0,197 ccm ergeben hatte, wurde mit dem Apparate auf 0,198 ccm ermittelt; in einem Kubikzentimeter einer Sodalösung von bekanntem Gehalte wurden, statt 0,421 ccm CO_2, Durchschnittswerte von 0,420 und 0,423 gefunden. Das sind Resultate von geradezu unglaublicher Genauigkeit und es ist sicherlich nicht zu viel gesagt, wenn man das Verfahren von BARCROFT und HALDANE den schönsten Erfolgen zuzählt, welche präzise Arbeit auf dem Gebiete der physiologischen Methodik bisher errungen hat.

Bei der Untersuchung der Gewebsatmung kommt es auch bisweilen darauf an, die in Salzlösungen enthaltenen Gase zu analysieren. So hat z. B. VERNON die ausgeschnittene Säugetierniere mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchströmt und die letztere sodann auf ihren Gasgehalt analysiert; die bei derartigen Untersuchungen angewandte Kapillarmethode der Gasanalyse, bei der eine in eine Kapillare eingesaugte kleine Gasblase analysiert wird, ist, dank den Bemühungen von BARCROFT und HAMILL, BRODIE und CULLIS, sowie von KROGH in ausgezeichneter Weise durchgearbeitet worden[2]).

---

[1]) J. BARCROFT (Cambridge), Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 9, S. 763—794.
[2]) Vgl. T. G. BRODIE, Journ. of Physiol. 1910, Vol. 39, p. 391.

Am zweckmäßigsten geht man bei derartigen Versuchen so vor, daß die Organe eines Tieres mit dem Blute eines anderen Tieres direkt durchströmt werden, indem man die Gefäße mit den zu untersuchenden Organen verbindet. (Methode von Heymanns und Kochmann.) Zur Beobachtung des Gaswechsels des schlagenden Säugetierherzens sind besondere Apparate von ROHDE in R. Gottliebs Laboratorium sowie von WEIZSÄCKER konstruiert worden.

Cohnheims Respirationsapparat für isolierte Organe.

Ferner hat OTTO COHNHEIM einen im Prinzipe dem Respirationsapparate von ATWATER und BENEDICT nachgebildeten Respirationsapparat für isolierte Organe angegeben. Dabei kreist eine gegebene Sauerstoffmenge in einem geschlossenen Systeme; durch den Sauerstoffverbrauch des Organs wird das Volumen des Sauerstoffs vermindert, diese Verminderung manometrisch bestimmt, schließlich aus einer kleinen Bombe soviel Sauerstoff nachströmen gelassen, bis das Manometer wieder den Anfangstand angenommen hat. Die Abnahme des Gewichts der Bombe gibt dann den Sauerstoffverbrauch an; die Kohlensäure wird durch Absorption in feuchtem Natronkalk zur Wägung gebracht. Manche isolierte Organe lassen sich in Ringerlösung schwimmend untersuchen; bei anderen wird der Sauerstoff direkt durch die Blutgefäße des eventuell in situ befindlichen Organs geleitet[1]).

Thunbergs Mikrorespirometer.

Dort, wo es schließlich darauf ankommt, die Atmung sehr kleiner Organe zu untersuchen, leistet das Thunbergsche Mikrorespirometer recht gute Dienste. Der Apparat besteht aus zwei Fläschchen, welche durch eine wagrechte Kapillare miteinander gasdicht verbunden sind. Ein in dieser Kapillare enthaltenes Öltröpfchen wandert nach der Seite des kleineren Druckes hin. Bringt man in eines der Fläschchen ein Organ, so wird, wenn der Respirationsquotient[2]) größer als 1 ist, also mehr Kohlensäure produziert, als Sauerstoff verbraucht wird, der Indextropfen von dem Organe wegwandern, im umgekehrten Falle dagegen gegen das Organ hin. Bringt man aber ein wenig Kalilauge auf den Boden des Gefäßes, so wird die Kohlensäure absorbiert und die Wanderung des Tröpfchens bringt direkt die Sauerstoffaufnahme zum Ausdrucke.[3])

Man hat nun mit Hilfe derartiger Methoden die einzelnen Organe unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen geprüft. Mit den Einzelheiten der Versuchsergebnisse will ich Sie verschonen und Sie nur auf die einschlägige Monographie von A. LÖWY[4]) verweisen.

E. Grafe's Untersuchungen.

Neuerdings hat E. GRAFE[5]) überlebende Säugetierorgane mit Hilfe der mikrorespiratometrischen Methode von Warburg[6]), die in der Tumorforschung eine so große Rolle gespielt hat (siehe Bd. I, Vorl. 40, S. 568) unter Benutzung des Barcroftschen Manometers untersucht. Es ergab sich dabei, daß das überlebende Warmblüterprotoplasma, im Vergleich zum lebenden Tiere, eine auffallende Uniformität hinsichtlich

---

[1]) O. COHNHEIM, VIII. internat. Physiol. Kongreß, Wien, Sept. 1910; Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 69, S. 89.

[2]) Der Respirationsquotient wird allerdings bei derartigen Versuchen durch den Umstand gefälscht, daß die postmortal auftretende Milchsäure aus vorhandenen Karbonaten Kohlensäure austreibt.

[3]) Modifikationen der Thunbergschen Methode sind von WINTERSTEIN, WIDMARK sowie von KRAJNIK (Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 130, S. 286) angegeben worden.

[4]) A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1928, Bd. 8, S. 9–30.

[5]) E. GRAFE, H. REINWEIN und SINGER (Rostock), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 165, S. 102.

[6]) WARBURG, Ebenda 1924, Bd. 142, S. 317; Bd. 152, S. 51.

seiner Atmung aufweist: Pro 1 Gramm Trockensubstanz und einer Minute bei 38—40° wurde für die verschiedensten Lebewesen (Vögel, Mäuse, Schafe, Ochsen, Menschen) ein Sauerstoffverbrauch von 0,12—0,24 ccm gefunden. Zwischen verschiedenen Organen desselben Tieres ergab sich dabei kein namhafter Unterschied (z. B. bei der Maus: Leber 0,19, Niere 0,21, Muskel 0,21, Milz 0,24, Lunge 0,21 ccm O_2).

Interessant ist die Beobachtung ABDERHALDENS, derzufolge die Atmung vieler Blutzellen und Gewebszellen durch Vitamine verschiedener Art (»Nutramine«) aber auch durch verschiedene Aminosäuren und organische Säuren stark gefördert wird[1].

Sauerstofforte und Reduktionsorte.

UNNA hat durch geeignete Färbemethoden in den Geweben Oxydations- und Reduktionsorte nachgewiesen. Zur Färbung der Reduktionsorte wurde eine verdünnte Kaliumpermanganatlösung verwendet; je stärker die Reduktion, eine um so tiefer braune Färbung nahmen die Gewebselemente infolge Abscheidung von Braunstein an. Zum Nachweis der Sauerstofforte diente die Leukobase des Methylenblau (Rongalitweiß), indem diese Sauerstofforte den blauen Farbstoff regenerieren. Untersuchungen von Gefrierschnitten ergeben nun, daß die Grundsubstanz des Zellprotoplasmas, die Muskelsubstanz, die Hornschicht der Haut sowie das Substrat der roten Blutkörperchen starke Reduktionsfärbung aufweist. Sauerstofforte dagegen sind die Zellkerne, Leukozyten, Mastzellen, Granula von Drüsenepithelien, Ganglienzellen, Bronchialepithelien[2]. — ÖLZE wendet gegen das Unnasche Verfahren ein, daß sich nach demselben z. B. reines Filtrierpapier als Sauerstoffort ersten Ranges erweist[3].

Lichtproduktion durch Organismen.

Ich möchte es nicht unterlassen, auch die Frage der Lichtproduktion durch Organismen an dieser Stelle kurz zu berühren. Bezüglich der Frage der leuchtenden Pflanzen verweise ich auf die einschlägige schöne Monographie von HANS MOLISCH[4]. Jedoch auch bezüglich der Chemie der Lichtproduktion durch Organismen[5] sind einige interessante Feststellungen gemacht worden. Man kann ein langdauerndes Leuchten hierzu geeigneter Organismen durch chemische Reize der verschiedensten Art hervorrufen[6]. Starke chemische Schädigungen, z. B. durch Alkohol, bewirken ein kurzdauerndes starkes Aufleuchten gleichzeitig mit dem Erlöschen der Lebenstätigkeit. RAPHAEL DUBOIS[7] (1887) ist es gelungen, aus dem Sipho der Muschel Pholas dactylus und aus dem Leuchtkäfer Pyrophorus noctilucens zwei thermolabile Substanzen abzutrennen, Luciferin und Luciferase, die, vermischt oder mit Luft geschüttelt, zu leuchten vermögen. Das Luciferin kann durch sauerstoffhaltiges Blut oder Permanganat ersetzt werden. Es erinnert an eine Peroxydase. Weiterhin hat HARVEY[8] an einer leuchtenden japanischen Ostracodenart (Cypridina Hilgendorfii) ähnliches beobachtet. Die Leuchtkraft der Drüsensubstanz dieses Organismus ist unglaublich groß und noch in einer Verdünnung 1:1,600.000,000 Wasser nachweisbar. Sicherlich handelt es sich um einen anscheinend reversiblen Oxydationsvorgang, der aber mit der Atmung nichts zu tun haben dürfte.

---

[1] E. ABDERHALDEN und Mitarb., Pflügers Arch. 1921, Bd. 191 und 192. Wirksam erwiesen sich z. B. Autolysate von Hefe und Kleie, Zitronen- und Sauerampfersaft, Lebertran, Glutaminsäure, Prolin und Tryptophan, Milchsäure, Brenztraubensäure, Valeriansäure, β-Oxybuttersäure.

[2] P. G. UNNA, Arch. f. mikrosk. Anat. 1911, Bd. 78; 1915, Bd. 87. — Biochemie d. Haut. G. Fischer, Jena 1915. — GOLODETZ und UNNA, Berl. Klin. Wochenschr. 1912, Nr. 24; 1913, Nr. 13 und 17. Mediz. Klin. 1912, Nr. 23. — W. THÖRNER (Bonn), Naturwiss. 1921, Nr. 14.

[3] ÖLZE, Zeitschr. f. wiss. Mikr. 1914, Bd. 31.

[4] HANS MOLISCH, Leuchtende Pflanzen. Jena, G. Fischer, 1912.

[5] **Literatur:** E. MANGOLD (Berlin), Handb. d. Biochemie 1925, Bd. 2, S. 433.

[6] Durch Kochsalzlösungen bei Schlangensternen (MANGOLD), durch Ammoniak bei Copepoden, durch Osmiumsäure bei Lampyriden.

[7] R. DUBOIS, Production de la lumière chez les organismes vivants. Lyon 1913, vgl. dort die Literatur.

[8] HARVEY, Neue Versuche über Biolumineszenz, Naturwiss. 1924, Bd. 12, S. 165. Siehe dort seine früheren Arbeiten.

Anoxybiotische Prozesse.

Ich möchte meine Betrachtungen über die Gewebsatmung mit einem Blicke auf die anoxybiotischen Prozesse abschließen.

BUNGE hat im Jahre 1883 auf die merkwürdige Tatsache hingewiesen, daß es Tiere gibt, die ohne Sauerstoff zu leben vermögen; es sind dies die Eingeweidewürmer der Warmblüter, also Lebewesen, deren Bedürfnis, Wärme zu produzieren, auf ein Minimum eingeschränkt sein muß, da sie normalerweise in einem lebendigen Thermostaten sich aufhalten. Unter ähnlichen respiratorischen Bedingungen, wie die Eingeweidewürmer, leben auch die Schlammbewohner. BUNGES Untersuchungen beziehen sich auf die Spulwürmer der Katze, des Pferdes und Schweines, sowie auf Blutegel. Er fand, daß die ersteren extra corpus in einer völlig sauerstofffreien Flüssigkeit 4—6 Tage leben können, dabei sehr lebhafte Bewegungen ausführen und, offenbar infolge von Spaltungsprozessen in den Geweben, reichliche Mengen von Kohlensäure abgeben. Die Untersuchungen BUNGES sind dann von ERNST WEINLAND in München fortgesetzt worden. Diesem fiel vor allem der hohe Glykogengehalt der Darmparasiten auf; kann doch die Trockensubstanz eines Spulwurmes zu einem Drittel, diejenige einer Tänie zur Hälfte aus Glykogen bestehen. Offenbar ist nun der anoxybiotische Zerfall dieses Kohlehydrates, also eine Art von Gärungsvorgang, die wesentlichste Energiequelle, aus der diese Lebewesen ihren Bedarf bestreiten. Nach WEINLAND soll dabei der Zucker nach der Gleichung $4\,C_6H_{12}O_6 = 9\,CO_2 + 3\,C_5H_{10}O_2 + 9\,H_2$ in Kohlensäure, Valeriansäure und Wasserstoff zerfallen (wobei allerdings zu bemerken ist, daß eine Wasserstoffentwicklung nicht direkt nachgewiesen wurde). Weiterhin hat ERNST J. LESSER gefunden, daß sich auch bei Regenwürmern eine starke anoxybiotische Glykogenzersetzung nachweisen läßt, welche das 6fache der oxybiotischen betragen kann und bei der, neben Kohlensäure, eine flüchtige Fettsäure, wahrscheinlich Valeriansäure, auftritt; Methan, Wasserstoff und Alkohol lassen sich dabei nicht nachweisen. Die schon bei früherer Gelegenheit erörterten Bemühungen, eine alkoholische Gärung auch für tierische Organismen als einen normalen Vorgang des intermediären Stoffwechsels hinzustellen, haben also zum mindesten durch diese Versuche keine Stütze erhalten.

ANTON FISCHER[1]) hat in meinem Laboratorium gefunden, daß, im Gegensatze zur Auffassung WEINLANDS, der Kohlehydratstoffwechsel der Askariden sei ein ganz abnormaler, zum mindesten auch bei diesen Tieren die postmortale Säurebildung durch das Auftreten von Milchsäure und Phosphorsäure vollkommen gedeckt erscheint. Auch falls eine von den Tieren im lebenden Zustande nach außen abgegebene Säure Valeriansäure ist, halte ich es für sehr unwahrscheinlich, daß die äußerst reizende Substanz, welche von den Askariden produziert wird, mit dieser identisch sei. DR. FISCHER mußte seine Versuche abbrechen, weil sich bei ihm durch Einatmen eines flüchtigen Stoffes beim Verarbeiten von Askariden nicht nur heftige katarrhalische Erscheinungen der Luftwege, sondern auch ziemlich heftige Asthmaanfälle eingestellt hatten[2]). Von einer derartigen Wirkung der Valeriansäure ist mir aber nichts bekannt.

---

[1]) **Literatur über anoxybiotische Lebensprozesse bei Tieren:** O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, S. 134—136 (Jena 1903). — E. J. LESSER, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 52, S. 282; Bd. 53, S. 533; Bd. 56, S. 467. Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8. S. 786—796. — A. FISCHER, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144, S. 224.

[2]) Der Pferdespulwurm Ascaris megalocephala scheint in dieser Hinsicht bösartiger zu sein als Ascaris lumbricoides (GOLDSCHMIDT, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 38).

Rückblick.

Ich weiß diesen Abschnitt nicht besser abzuschließen, als mit Worten, mit denen HANS HORST MEYER[1]) einen vor der Deutschen chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag beendet hat:

»Wir haben uns da einstweilen in enger Spirale gedreht, und sind nun kaum weiter als wie zuvor. So geht es im Grund aller Forschung, die sich an die Fragen des Lebendigen wagt, an das Leben, das wir mit unseren physikalisch-chemischen, maschinenhaften Begriffen bestenfalls doch nur im Gleichnis erfassen können. Aber die aufrichtige Bemühung um die Wahrheit verleiht ja, nach Lessings prometheischem Wort, noch höheren Wert als ihr Besitz. So werden wir Biologen uns die Mühe nicht verdrießen, die hoffende Freude nicht verkümmern lassen — zumal an der Hand der erfindungsreichen, unwiderstehlich vordrängenden Chemie — weiter geduldig zu forschen, um der Wahrheit, ohne sie je zu erreichen, doch langsam immerhin näher und näher zu kommen.«

---

1) H. H. MEYER, Ber. d. deutschen chem. Ges. 1927, Bd. 60, S. 36.

LXXIV. Vorlesung.

Blutgase — Gasaustausch in der Lunge — Physiologie des Alpinismus.

Blutgase.

Methodik der Blutgas-analyse.

Die Methodik der Blutgasanalyse (s. o. S. 529) gehört zu den schwierigsten, jedoch auch zu den am sorgfältigsten durchgearbeiteten Kapiteln der physiologischen Technik. Einiges darüber habe ich Ihnen schon in der letzten Vorlesung mitgeteilt; doch muß ich mich auch hier auf einige knappe Andeutungen der neuesten Fortschritte beschränken und Sie im übrigen auf die Handbücher verweisen[1]).

Da die Verbindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff im Vakuum dissoziiert, kann man den letzteren dem Blute mit Hilfe der Luftpumpe entziehen. Es ist allgemein bekannt, welche rühmliche Rolle der Pflügerschen Blutgaspumpe in der Geschichte der Physiologie beschieden war. Modernere Apparate dieser Art sind von ZUNTZ, BOHR, sowie von BUCKMASTER und GARDNER[2]) angegeben worden. In neuerer Zeit werden die Pumpenmethoden mehr und mehr von der chemischen Methode der Blutgasanalyse verdrängt, welche nicht nur viel bequemer und einfacher ist, sondern auch den großen Vorteil besitzt, daß man mit sehr kleinen Blutmengen arbeiten kann. Wie schon erwähnt (s. Bd. I, Vorl. 14, S. 178), wird dabei der Sauerstoff aus dem Blut durch Ferrizyankalium freigemacht und arbeitet diese von HALDANE, BARCROFT, BRODIE, HAMIL, FRANZ MÜLLER und KROGH vervollkommnete Methode mit einem außerordentlich hohen Grade von Genauigkeit.

Kürzlich hat NICLOUX einen einfachen volumetrischen Apparat angegeben, der die Kohlensäurebestimmung im Blute und im Plasma gestattet. (Die Menge gebundener Kohlensäure im Plasma gibt zugleich ein gewisses Maß für die Menge an freiem Alkali.)

Die Gasspannung im Blute kann mit Hilfe der Blutgastonometer[3]) bestimmt werden, wie sie von PFLÜGER, FREDERICQ, BOHR, KROGH und LÖWY u. a. gebraucht worden sind. Sie beruhen alle auf dem Prinzipe, daß man Blut mit einem Gasgemenge in Berührung bringt, bis sich ein völliger Spannungsausgleich vollzogen hat und sodann im Gase den Partiardruck ermittelt. Der Ausgleich wird dann besonders schnell erfolgen, wenn man die Gasmenge, wie dies beim Mikrotonometer geschieht, auf ein Minimum reduziert hat.

---

[1]) **Literatur über die Methodik der Blutgasanalyse:** A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 17—24. — FRANZ MÜLLER, Handb. d. biochem. Arbeitsmethod. 1910, Bd. 3, S. 555; 1912, Bd. 5, S. 1027—1034 — BOHR, Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik 1910, Bd. 2 I. — J. BARCROFT und P. MORAWITZ (Physiol. Inst. Cambridge), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 223. — FRANZ MÜLLER, Abderhaldens Arbeitsmeth., Abt. IV, Teil 10, S. 1—178. — A. KROGH (Kopenhagen), Ebenda S. 179—212. — H. STRAUB (Halle a. S.), Ebenda S. 213—214.

[2]) G. A. BUCKMASTER und J. A. GARDNER, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 40, S. 373.

[3]) Vgl. die **Literatur** bei CH. BOHR, Skandin. Arch. f. Physiol. 1905, Bd. 17, S. 205.

Bei der Methode von HALDANE und LORRAINE SMITH wird in einer Blutprobe der Sauerstoff mittels Ferrizyanid bestimmt; in einer anderen Probe jedoch wird der Sauerstoff durch Kohlenoxyd verdrängt und die Färbung des Kohlenoxydblutes mit einer Karminlösung von bekannter Zusammensetzung verglichen. PLESCH hat ein Kolbenkeilhämoglobinometer angegeben; das zu untersuchende, 200fach verdünnte Blut wird durch Schütteln mit Leuchtgas in Kohlenoxydblut übergeführt und dieses mit einer Testflüssigkeit (Blut von bekanntem Kohlenoxydgehalte) verglichen. Der Apparat besteht aus zwei graduierten Röhren, von denen die eine das zu untersuchende Blut, die andere die Testflüssigkeit aufnimmt; in letzterer befindet sich ein Keil derart, daß die Schichtendicke von unten nach oben allmählich abnimmt. Die Ablesung geschieht nun in der Weise, daß man die Röhrchen durch einen schmalen Ausschnitt betrachtet und das eine Röhrchen so lange verschiebt, bis Farbengleichheit besteht. Bei einem Verfahren von ZUNTZ und PLESCH wiederum, das zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge beim lebenden Tiere Anwendung gefunden hat, wird das Kohlenoxyd aus dem Blute durch Ferrizyankalium vertrieben, durch Überleiten über glühenden Platindraht zu Kohlensäure verbrannt. diese durch Kalilauge absorbiert und das Kohlenoxyd nach dem Barcroft-Haldaneschen Verfahren aus der beobachteten Druckänderung ermittelt. Auch DRESER hat ein Verfahren ausgearbeitet, um das in kleinen Blutmengen gebundene Kohlenoxyd zu ermitteln; dabei gelangt eine kleine Quecksilberluftpumpe zur Anwendung und wird die entwickelte Gasmenge in einer Kapillarröhre gemessen.

Ein sehr elegantes, auch zur Bestimmung der umlaufenden Blutmenge im lebenden menschlichen Körper brauchbares Verfahren ist die Stickoxydulmethode, welche N. ZUNTZ gemeinsam mit MARKOFF und FRANZ MÜLLER ausgearbeitet hat. Man läßt dabei die Versuchsperson aus einem Gasometer atmen, welcher ein stickoxydulreiches, dabei aber genügend Sauerstoff darbietendes Gasgemisch von bekannter Zusammensetzung enthält. Es wird auf analytischem Wege ermittelt, eine wie große Stickoxydulmenge vom Blute während der Atmung aufgenommen worden ist. Auf Grund der Feststellungen SIEBECKS über die Stickoxydulaufnahme in das Blut kann dann leicht berechnet werden, wieviel Blut die Lunge hat passieren müssen, um bei dem gefundenen Partiardrucke die dem Gasgemische entzogene Menge aufzunehmen.

Absorptions-, Invasions- und Evasionskoeffizient.

Die Betrachtung der Sauerstoffbindung im Blute muß von den allgemeinen Gesetzen der Lösung von Gasen in Flüssigkeiten ausgehen. Man hat dabei mit dem Absorptions-, Invasions- und Evasionkoeffizienten zu rechnen. Der Absorptionskoeffizient ist jene Gasmenge, die in einem Kubikzentimeter der gasgesättigten Flüssigkeit bei 0° und 760 mm Druck enthalten ist. Diejenige Menge eines Gases, die bei gegebener Temperatur und 760 mm Druck im Laufe einer Minute durch einen Quadratzentimeter Oberfläche in die Flüssigkeit eindringt, nennt man den Invasionskoeffizienten. Diejenige Gasmenge, welche während einer Minute durch einen Quadratzentimeter Oberfläche austritt, wenn 1 ccm Flüssigkeit 1 ccm Gas gelöst enthält, heißt Evasionskoeffizient.

Der Sauerstoff ist im Plasma absorbiert, im Hämoglobin des Blutes jedoch in besonderer Art gebunden. Das Lösungsvermögen des Plasmas für Sauerstoff weicht nicht erheblich von demjenigen des Wassers ab. Trotzdem also das Plasma nur relativ wenig Sauerstoff enthält, ist dennoch dieser Sauerstoffanteil genau genommen der wichtigste. Kommen doch die Gewebszellen nicht mit den sauerstoffbeladenen Erythrozyten direkt, sondern nur mit dem Plasma in Berührung. Die roten Blutkörperchen stellen das Reservoir dar, aus dem der Plasmasauerstoff nachströmt.

Spannungskurven.

Die Sauerstoffaufnahme in das Blut ist natürlich in hohem Grade von der Sauerstoffspannung der Luft abhängig. Jeder bestimmten Spannung entspricht eine bestimmte Menge gebundenen Sauerstoffes. Trägt man die Spannungen als Abszissen, die entsprechenden in das Blut auf-

genommenen Sauerstoffmengen als Ordinaten auf, so erhält man eine Spannungskurve. Der Verlauf der Kurve belehrt uns darüber, wieviel Sauerstoff bei einer bestimmten Spannung durch das Hämoglobin gebunden ist. Ist nun die in diesem Momente in der Volumseinheit des Blutes enthaltene gesamte Sauerstoffmenge bekannt, so werden wir beurteilen können, wieviel davon durch die Affinitäten des Hämoglobins gebunden und wieviel in freiem Zustande zur Verfügung steht.

Der allgemeine Typus derartiger Spannungskurven ist nun bei den verschiedensten Blutarten und Hämoglobinlösungen stets der gleiche. Wir sehen stets die Gestalt einer ihre Konkavität der Abzissenachse zukehrenden, steil aufsteigenden und sich dann assymptotisch abflachenden Kurve, welche die Tatsache zum Ausdrucke bringt, daß die gebundenen Gasmengen, wenn wir den Druck allmählich steigern, bei geringem Drucke weit schneller wachsen als bei höherem. Schon bei einem Sauerstoffdrucke von 160 mm, der etwa dem normalen Partiardrucke des atmosphärischen Sauerstoffes entspricht, erscheint der Blutfarbstoff bis auf wenige Prozente mit Sauerstoff gesättigt. Das maximale Sauerstoffbindungsvermögen sowohl des frischen Blutes als auch nach verschiedenen Methoden bereiteter Hämoglobinlösungen ist von HÜFNER und zahlreichen anderen Untersuchern übereinstimmend mit 1,34 ccm Sauerstoff entsprechend einem Gramm Hämoglobin gefunden worden.

Tatsächlich liegt die Sache so, daß der Verlauf der Spannungskurven von einer Reihe physikalischer und chemischer Faktoren beeinflußt wird.

Einfluß der Kohlensäurespannung.

Als einen der bedeutsamsten Faktoren dieser Art hat man die Kohlensäure kennen gelernt. Nach den Untersuchungen von BOHR, HASSELBALCH und KROGH ist der Aufstieg der Kurven um so weniger steil, je größer der Kohlensäuregehalt im Blute ist. Bei gleichem Sauerstoffdrucke wird um so weniger Sauerstoff gebunden, je mehr Kohlensäure vorhanden ist; man kann das mit anderen Worten auch so ausdrücken, daß man sagt, die Kohlensäure vermöge die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins zu steigern, also seine Tendenz, Sauerstoff abzugeben, zu erhöhen. Wir haben es hier mit einer Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus zu tun, die es ermöglicht, daß gerade dort, wo sich aus irgendeinem Grunde die Kohlensäure in den Geweben anhäuft und die Gefahr der Sauerstoffverarmung droht, die Sauerstoffabgabe aus dem arteriellen Blute erleichtert wird.

Andererseits macht HALDANE darauf aufmerksam, daß, wenn umgekehrt durch sehr kräftige Atmung viel Kohlensäure aus dem Blute ausgetrieben wird, das Bindungsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff dadurch eine unerwünschte Erhöhung erfahren kann, so daß Sauerstoffhunger der Gewebe (Anoxämie) die Folge sein kann.

Die Beziehungen zwischen Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins und Kohlensäuregehalt des Blutes[1]) sind recht komplizierter Natur.

HILL hat die Gleichung $\frac{y}{1-y} = kx^n$ aufgestellt, wo y den Sättigungsgrad des Hämoglobins, x die Sauerstoffkonzentration bedeutet und k und n Konstante sind. Die Sättigungskurve einer salzfreien Hämoglobinlösung scheint eine rechtwinklige Hyperbel zu sein; doch ist auch dies nicht außer Zweifel[1]). Während sich reiner Blutfarbstoff in wässeriger Lösung mit Sauerstoff offenbar nach der Gleichung

---

[1]) **Literatur:** LILJESTRAND in Rona-Spiros Jahresber. f. Physiol. 1925, Bd. 3 I, S. 260 ff. — HAUROWITZ, Biochemie seit 1914, STEINKOPF 1925, S. 11—12.

$Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$ (s. Vorl. 14, S. 172) umsetzt, komplizieren sich die Verhältnisse in Salzlösungen oder in Serum ganz wesentlich. Nach HILL kommt es dann zur Bildung von Polymeren, derart, daß die Gleichung nunmehr $(Hb)_n + nO_2 \rightleftarrows (HbO_2)_n$ lautet. Es scheint, daß der Blutfarbstoff im Blute in der Regel nicht in Form von einzelnen Hämoglobinmolekülen aufzutreten pflegt, sondern in Form von Komplexen von zwei, auch wohl drei Hämoglobinmolekülen. Man ist nun weiterhin darauf gekommen, daß das reduzierte Hämoglobin, eine schwache, nur sehr wenig dissoziierte Säure ist, das Oxyhämoglobin aber eine weit stärkere Säure. Nun ist aber die Affinität des dissoziierten Hämoglobinions zum Sauerstoffe weit größer (nach HILL 67mal größer) als diejenige des undissoziierten Hämoglobins[2]). Was wird also die Folge sein, wenn sich Kohlensäure aus irgendeinem Grunde im Blute anhäuft? Zunächst wird die Menge des reduzierten Hämoglobins auf Kosten des Oxyhämoglobins zunehmen. Damit wächst aber zugleich die Menge der undissoziierten Hämoglobinkomplexe (eben weil dieses eine schwache Säure ist) und sinkt die Affinität des Blutfarbstoffes zum Sauerstoff. Die Folge wird sein, daß mehr Sauerstoff in Freiheit gesetzt und für die Bedürfnisse der Gewebe disponibel wird. So könnten wir also einen natürlichen Regulierungsmechanismus verstehen, der dafür sorgt, daß einem Sauerstoffmangel der Gewebe vorgebeugt werde[3]).

Einfluß der Temperatur, der Salze, des Mediums und anderer Faktoren.

Ein anderer für die Sauerstoffspannung bedeutsamer Faktor ist (wie aus den Versuchen von PAUL BERT, BARCROFT, LÖWY und CASPARI hervorgeht) die Temperatur. Das Aufnahmsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei einer im Fieber oder bei schwerer Muskelarbeit gesteigerten Temperatur wird sonach die Sauerstoffversorgung der Gewebe infolge erhöhter Dissoziation des Oxyhämoglobins begünstigt sein. Das Gleichgewicht $Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$ wird durch Erwärmung nach links verschoben. Das ist nach den Gesetzen der Thermodynamik ein Zeichen dafür, daß die Reaktion exotherm verläuft. Dabei werden pro Gramm der reagierenden Substanzen 28000 Kalorien produziert[3]). Nach HASSELBALCH kann auch Belichtung eine vorübergehende Herabsetzung der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes bei atmosphärischer Spannung herbeiführen.

Von großer physiologischer Bedeutung ist ferner sicherlich die Salzzusammensetzung des Mediums. Bereitet man z. B. eine 10prozentige Lösung von Hämoglobin in 1prozentiger Sodalösung, so erscheint die Sauerstoffbindung fester als im Blute unter vergleichbaren Verhältnissen. BARCROFT und seine Mitarbeiter sind zu der Anschauung gelangt, daß der Verlauf der Spannungskurve von Natur und Konzentration der Salze des umgebenden Mediums in so hohem Grade abhängig ist, daß man überhaupt von der Aufstellung einer allgemein gültigen Dissoziationskurve absehen müsse. Untersucht man z. B. eine Lösung desselben Hämoglobins in destilliertem Wasser, in 0,7 % Kochsalz und 0,9 % Calciumchlorid, ferner bei Gegenwart von Natriumbikarbonat oder Mononatriumphosphat, so erhält man außerordentlich verschiedene Spannungskurven. Wurden zu einer Lösung von Hunde- (bzw. Menschen-)hämoglobin die in der betreffenden Blutkörperchenart vorhandenen Salze zugesetzt, so resultierte jeweilig der für die Blutart charakteristische Kurvenverlauf.

Auch der Übergang von Milchsäure in das Blut vermag den Verlauf der Sauerstoffspannungskurven erheblich zu beeinflussen. Nach BARCROFT sollen in großen Meereshöhen durch eine Verringerung der Blutalkaleszenz

---

1) BARCROFT mit ADAIR und BOCK, ADOLPH und FERRY.

2) A. v. HILL, Joule Memorial Lecture — die Naturwiss. 1924, Bd. 12, S. 518.

3) Nach Untersuchungen von BARCROFT, HALDANE, HILL, HENDERSON, HASSELBALCH, RONA und ihren Mitarbeitern.

günstigere Bedingungen für die Sauerstoffversorgung der Organe herbeigeführt werden.

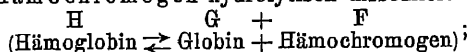
Je höher die Azidität des Blutes, je niedriger also sein p_H, desto niedriger sein Sauerstoffbindungsvermögen. Diese Parallität soll so weit gehen, daß man aus dem p_H eines Blutes sein Sauerstoffbindungsvermögen im voraus zu berechnen vermag[1]).

Neue Untersuchungen aus BARCROFTS Laboratorium beziehen sich auch auf die Dissoziationskurven des Hämoglobins aus dem Blute von Hühnern, Schildkröten, Fröschen und Mollusken (Planorbis). Es hat sich beispielsweise ergeben, daß die Affinität des Frosch-Hämoglobins zum Sauerstoffe eine viel geringere ist als diejenige des menschlichen Hämoglobins[2]).

Physikalisch-chemische Auffassung der Sauerstoffbindung im Hämoglobin.

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, daß für die Sauerstoffbindung im Hämoglobin höchst komplizierte Verhältnisse vorliegen, und daß es kaum möglich sein dürfte, diese in einer einfachen Formel zum Ausdrucke zu bringen. Lange Zeit hindurch hat die Hüfnersche Formel $C_o = KC_r \frac{p_o a_t}{760}$ gegolten (wo C_o den Gehalt an Oxyhämoglobin, C_r den an reduziertem Hämoglobin, K eine Konstante, p_o den Sauerstoffdruck oberhalb der Lösung und a_t den Absorptionskoeffizienten bei der Temperatur t bedeutet). Doch sind später von verschiedenen Seiten her Einwendungen gegen die Auffassung erhoben worden.

So nimmt BOHR an, einerseits sei die Verbindung des eisenfreien Globins mit dem eisenhaltigen Hämochromogen hydrolytisch dissoziiert:

$$\underset{(\text{Hämoglobin}}{H} \rightleftarrows \underset{\text{Globin}}{G} + \underset{\text{Hämochromogen})}{F};$$

andererseits aber bestehe ein Gleichgewicht $F_o \rightleftarrows F + 2\,O_2$, wo F_o den eisenhaltigen mit Sauerstoff verbundenen Hämoglobinanteil bedeutet. Von dieser Annahme aus gelangt BOHR zu einer ziemlich komplizierten Dissoziationsformel[3]). V. HENRI[4]) meint, man komme zu einer besseren Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis, wenn man annimmt, daß 2 Moleküle Hämoglobin sich mit einem Molekül O_2 verbinden. MANCHOT[5]) ist der Ansicht, daß das Hämoglobin Sauerstoff und andere Gase in ähnlicher Weise zu binden vermag, wie z. B. Eisenvitriol das Stickoxyd, oder Kupferchlorür das Kohlenoxyd und hält die Gesetze des Gleichgewichtes und der Massenwirkung für ausreichend, um die komplizierten Erscheinungen zu deuten. BARCROFT und HILL[6]) halten es für fast zweifellos, daß die Dissoziation des Oxyhämoglobins sich nach der Gleichung $H_b + O_2 \rightleftarrows H_bO_2$ vollzieht und dem Massenwirkungsgesetz folgt, dabei einen hohen Temperaturkoeffizienten besitzt und für je 10° Temperaturerhöhung um das 4fache wächst. Von einem ganz abweichenden Standpunkte aus betrachtet jedoch W. OSTWALD[7]) das ganze Problem, indem er der Theorie der Dissoziation und chemischen Bindung eine Adsorptionstheorie gegenüberstellt und der Meinung Ausdruck gibt, daß die so komplizierten Erscheinungen der Gasbindung im Blute sich weit besser als Adsorptionserscheinungen rein physi-

---

1) Nach HASSELBALCH mit GAMMELTOFT und WARBURG (1915—1918).

2) J. MACELA und A. SELIŠKAR (Labor. von Barcroft, Cambridge), Journ. of Physiol. 1927, Vol. 60, p. 428.

3) Vgl. A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 53—54. — B. v. REINBOLD, XVI. internat. Mediz. Kongreß, Budapest 1909. S. A.

4) V. HENRI, C. R. Soc. de Biol. 1904, Bd. 56, S. 339.

5) W. MANCHOT (chem. Inst., Würzburg), Ann. d. Chem. 1910, Bd. 370, S. 241; 1910, Bd. 372, S. 179.

6) J. BARCROFT und A. V. HILL (Physiol. Labor., Cambridge), Journ. of Physiol. 1910, Vol. 39, p. 411.

7) W. OSTWALD, Zeitschr. f. Kolloidchem. 1908, Bd. 2, S. 264, 294, ref. Jahresber. f. Tierchem. 1908, Bd. 38, S. 187.

kalisch deuten und mit Hilfe der Adsorptionsformel rechnerisch behandeln lassen. Schließlich hat ADAIR auf Grund der Messungen des osmotischen Druckes und der Sauerstoffbindung von Hämoglobinlösungen erschlossen, daß es sich um komplexe Moleküle $Hb_4(O_2)_4$ handelt, welche etappenweise zu Hämoglobin + $4O_2$ abgebaut werden[1]. Ich bin nicht in der Lage, mir über diesen schwierigen Gegenstand eine eigene Meinung zu bilden und ich meine, wir wollen es ruhig abwarten, wie sich die physikalischen Chemiker in Zukunft mit demselben abfinden werden.

Die gleichen Meinungsverschiedenheiten gelten auch in bezug auf die physikalisch-chemische Deutung des Kohlenoxyd-, Stickoxyd-, Zyan-, Sulf- und Azetylenhämoglobins. Ich glaube nicht, daß Sie mir dafür Dank wüßten, wenn ich des langen und breiten bei diesem Gegenstande verweilen und dann doch zu keiner befriedigenden Deutung kommen würde. Ich begnüge mich daher damit, Sie auf die fachmännischen Auskünfte, die Sie in den Abhandlungen von CH. BOHR und A. LÖWY finden können, aufmerksam zu machen[2].

Kohlensäurebindung im Blute.

Wir wenden uns nunmehr der Betrachtung der Kohlensäurebindung im Blute[3] zu, welche eher noch kompliziertere Verhältnisse darbietet als die Sauerstoffbindung, insoferne die Kohlensäure sowohl mit den anorganischen als auch mit den organischen Bestandteilen des Blutes dissoziable Verbindungen eingeht.

Ein Teil der Kohlensäure findet sich im Blute als Alkalikarbonat und unterliegt als solches der hydrolytischen Dissoziation nach dem Massenwirkungsgesetze: $Na_2CO_3 + H_2CO_3 \rightleftarrows 2\,NaHCO_3$. Während man aber aus einer Bikarbonatlösung, die in ihrer Konzentration dem Blute entspricht, selbst durch tagelang fortgesetztes Pumpen nur etwa ein Viertel der gesamten Kohlensäure entfernen kann, wird, wenn man das Blut dem Vakuum einer Luftpumpe aussetzt, schon innerhalb weniger Stunden die gesamte Kohlensäure in Freiheit gesetzt sein. Diese höchst auffällige Erscheinung findet in dem Umstande ihre Erklärung, daß Stoffe von Säurecharakter im Blute enthalten sind, welche die Kohlensäure unter der Mitwirkung des Vakuums austreiben. Die weitere Analyse dieser Erscheinung hat nun ergeben, daß die Kohlensäure aus dem isolierten Serum viel langsamer entweicht als aus dem Gesamtblute; das letztere enthält sonach Stoffe, die ihren Säurecharakter in höherem Grade manifestieren. Die Stoffe von Säurecharakter, um die es sich hier handelt, sind das Hämoglobin und andere Eiweißkörper des Blutes. Sie müssen sich die Sache etwa so vorstellen, daß die Kohlensäure und das Eiweiß von saurem Charakter und auch andere in das Blut übertretende Säuren, wie die Milchsäure, um den Besitz des Blutalkalis konkurrieren und dasselbe nach dem Massenwirkungsgesetze unter sich aufteilen. Die Sachlage wird nun aber noch weiterhin durch den Umstand kompliziert, daß die Eiweißkörper den Doppelcharakter von Säuren und Basen tragen und nicht nur vermöge ihrer Karboxyle Alkali, sondern auch mit Hilfe ihrer Aminogruppen Säuren, also auch Kohlensäure, zu binden vermögen. Beide Vorgänge können also nebeneinander herlaufen; doch ist zu bemerken, daß es eines relativ großen Kohlensäuredruckes bedarf, um dem

---

[1] G. S. ADAIR (Boston), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 479, 529.

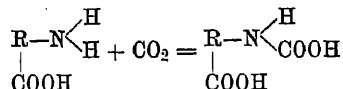
[2] CH. BOHR, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 120—128. — A. LÖWY, die Gase des Blutes. Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 1—65.

[3] Über diesen Gegenstand liegen eingehende Untersuchungen von PFLÜGER, GAULE, SETSCHENOW, ZUNTZ und A. LÖWY, BOHR, TORUP, JAQUET, NAGEL u. a. vor. — **Ältere Literatur über die Kohlensäurebindung im Blute:** CH. BOHR, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 68—69, 103—117. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 55—64.

Hämoglobin sein Alkali zu entreißen, daß eine Verbindung zwischen dem Hämoglobin und der Kohlensäure dagegen auch schon bei niederem Kohlensäuredrucke zustande kommen kann. Letzterem Vorgange kommt anscheinend die größere physiologische Bedeutung zu.

Wie hat man sich nun die Bindung der Kohlensäure an das Hämoglobin vorzustellen? Während, wie wir gesehen haben, die Sauerstoffaufnahme in das Hämoglobin von der Anwesenheit der Kohlensäure stark beeinflußt wird, erweist sich umgekehrt die Kohlensäureaufnahme als relativ unabhängig vom Grade der Sauerstoffsättigung des Blutfarbstoffes; man hat daraus den Schluß gezogen, daß die Kohlensäure nicht zur Hämatin-, sondern zur Globinkomponente des Blutfarbstoffes in Beziehung tritt.

SIEGFRIED hat seinerzeit, gestützt auf Beobachtungen an Aminosäuren und Polypeptiden, die Meinung geäußert, daß überall dort, wo im Organismus Eiweiß mit Kohlensäure zusammentrifft, eine lockere Bindung der letzteren nach dem Schema der Karbaminoreaktion (s. Vorl. 2, S. 14)

$$\underset{\displaystyle COOH}{\overset{}{R}}\!-\!N\!\begin{matrix}H\\H\end{matrix} + CO_2 = \underset{\displaystyle COOH}{\overset{}{R}}\!-\!N\!\begin{matrix}H\\COOH\end{matrix}$$

erfolgt. Ein junger italienischer (seither leider verstorbener) Kollege[1]) hat in meinem Laboratorium eine Reihe von Versuchen an Blut, Blutserum, Pleura- und Ascitesflüssigkeit ausgeführt, wobei (analog wie bei SIEGFRIEDS Versuchen) eine Massenwirkung der Kohlensäure in einem durch Anwesenheit von Kalkmilch, Natriumkarbonat oder Natriumhydroxyd alkalisierten Medium zur Geltung kam. Diese Versuche haben für eine physiologische Berechtigung der SIEGFRIEDschen Hypothese keinerlei Anhaltspunkt erbracht. Denn sobald die Blut- oder Serumkolloide durch Neutralsalzfällung oder durch Dialyse von dem Medium der anorganischen Blutbestandteile in möglichst schonender Weise abgetrennt worden waren, erwies sich die an dieselben verankerte (durch Wärmekoagulation oder durch Mineralsäure austreibbare) Kohlensäuremenge niemals größer, als dem normalen physiologischen Gehalte des Blutes an kolloidal gebundener Kohlensäure entspricht.

Das Kohlensäureaufnahmsvermögen des Blutes verschiedener Tiere ist sehr verschieden. So ist z. B. das Blut des Ochenfrosches durch sein hohes Kohlensäurebindungsvermögen ausgezeichnet[2]). Man hat sich bemüht, die hier in Betracht kommenden, durch das Massenwirkungsgesetz geregelten Gleichgewichte zwischen den wichtigsten Ionen (H', OH', HCO_3', $(H_2PO_4)'$. $(HPO_4)''$ und undissoziierten H_2CO_3 mathematisch zu behandeln[3]), ebenso wie auch die Gleichgewichte zwischen Hämoglobin, Oxyhämoglobin und Sauerstoff, die insbesondere von BROWN und HILL eingehend studiert worden sind[4]).

Nach A. V. HILL[5]) ist die Kohlensäure im Blute, abgesehen von dem einfach physikalisch gelösten Anteile, im wesentlichen als $NaHCO_3$ vorhanden. $NaHCO_3$ für sich allein würde im Körper ein höchst mangelhafter Kohlensäureüberträger sein. Es würde der Abgabe seiner Kohlensäure

---

[1]) CAMILLO AUSENDA (Labor. von O. Fürth), Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 132, S. 188.

[2]) HELENE A. WASTL und A. SELIŠKAR (Cambridge), Journ. of Physiol. 1923, Vol. 60, p. 263.

[3]) ERIK J. WARBURG (Kopenhagener Finseninstitut), Biochem. Journ. V. 16, p. 153; sehr ausf. referiert: Chem. Zentralbl. 1923 I, S. 128.

[4]) Vgl. diesbez. R. HÖBER, Physik. Chemie der Zellen und Gewebe. 6. Aufl. 1926, S. 867—868.

[5]) A. V. HILL, Joule Memorial Lecture. Die Naturwiss. 1924, Vol. 12, p. 518.

in den Lungen widerstehen; denn nur bei einem so niedrigen Drucke, wie er niemals in den Lungen vorkommt, gibt das saure Bikarbonat seine Kohlensäure ab. Anscheinend muß bei der Austreibung der Kohlensäure aus dem Blute in die Lungenluft tatsächlich das Hämoglobin vermöge seines Säurecharakters mitwirken. Es ist für den Transport der Kohlensäure von besonderer Wichtigkeit, daß die Azidität des Hämoglobins dadurch gesteigert wird, daß es sich mit Sauerstoff belädt: Die Kohlensäure entweicht aus dem venösen Blute nicht allein wegen des verringerten Partiardruckes in den Alveolen; sie wird vielmehr bei der Arterialisierung des Blutes durch das stark saure Oxyhämoglobin ausgetrieben.

Ein großer Teil der Kohlensäure im Blute wird offenbar wirklich vom Oxyhämoglobin mitgeschleppt, aber, wie es scheint, nicht in chemischer Verankerung (wie sich dies SIEGFRIED vorgestellt hatte), sondern in rein physikalischer Bindung. Es scheint sich um ein Adsorptionsphänomen[1]) zu handeln: zum mindesten unterliegt es der Freundlichschen Adsorptionsformel[2]).

Austauschprozesse zwischen Blutzellen und Serum.

Die Eiweißstoffe sind im Blute teilweise als Alkaliverbindungen enthalten und es unterliegt keinem Zweifel, daß beim Einleiten von Kohlensäure ihnen ein Teil des Alkalis durch die Massenwirkung der Kohlensäure entzogen wird. Die Zunahme der Menge diffusiblen Alkalis im Blutserum, welche von N. ZUNTZ und A. LÖWY sowie von L. FREDERICQ beim Einleiten von Kohlensäure in das Blut beobachtet worden ist, findet so ihre Erklärung. ZUNTZ nahm an, daß ein Übertritt von kohlensaurem Alkali aus den Blutzellen in das Plasma stattfindet. HAMBURGER hat aber beobachtet, daß dabei gleichzeitig der Chlorgehalt des Serums abnimmt. GÜRBER wollte den Vorgang derart erklären, daß durch die Massenwirkung der Kohlensäure Salzsäure aus dem Chlornatrium abgespalten wird ($NaCl + H_2CO_3 = HCl + NaHCO_3$), wobei die Salzsäure in den Blutkörperchen gebunden wird, das kohlensaure Salz jedoch im Serum verbleibt. KÖPPE wiederum nahm kompliziertere Vorgänge der Ionenwanderung an. Auch ist es nicht entschieden, in welcher Form das Chlor das Plasma verläßt, wenn es in die Blutzellen einwandert: ob in Form von Chlorionen oder als undissoziierte Verbindung. Aus Untersuchungen DOISYS und seiner Mitarbeiter geht ferner hervor, daß weitaus die Hauptmenge (84%) jenes vermehrten Serumalkalis, welches bei vermehrter Kohlensäurespannung in Erscheinung tritt, tatsächlich den Blutkörperchen entstammt. Die restlichen 16%, die dem Serum selbst entstammen, verteilen sich auf Eiweißsalze, Aminosäuren und Phosphate. Im übrigen überlasse ich dieses vielumstrittene Problem herzlich gerne jenen Leuten, die ihm mehr Interesse abgewonnen haben als ich dafür aufzubringen vermag[3]).

Gasaustausch in den Lungen.

Mechanismus des Gaswechsels.

Wir wenden uns nunmehr der viel diskutierten Frage zu, durch welche Art von Kräften der Gasaustausch in den Lungen erfolgt. BOHR und

[1]) S. KATO (Kyoto), Tokyo Journ. of Biochem. 1927, Vol. 8, p. 167, 187.

[2]) Viele Adsorptionsvorgänge unterliegen der empirischen Formel $\frac{x}{m} = ac^{\frac{1}{n}}$. Darin bedeutet x die Menge der adsorbierten, m die Menge der adsorbierenden Substanz, c die Konzentration des nicht adsorbierten Stoffes im Gleichgewichte; a und n sind empirische Konstanten.

[3]) Bezüglich der **älteren Literatur** vgl. HAMBURGER, Osmot. Druck und Ionen. Wiesbaden 1906, Bd. 1, S. 291 ff. — Bezüglich der **neueren Literatur** (VAN SLYKE, DOISY, COLLIP, BROWN und HILL, SMITH, JOFFE and POULTON, DAUTREBAND and DAVIS und deren Mitarbeiter) vgl. LILJESTRAND, Rona-Spiros Jahresber. 1925, Bd. 31, S. 263—265.

seine Anhänger haben lange Zeit hindurch die Meinung verfochten, daß die rein physikalischen Vorgänge der Diffusion nicht ausreichend sind, um die Erscheinungen zu erklären, und daß man gezwungen ist, den Endothelien der Alveolen die Fähigkeit einer sekretorischen Funktion zuzuschreiben. Ich kann mir eine weitläufige historische Entwicklung des ganzen Problems, auf das eine gewaltige Summe subtilster physiologischer Arbeit verwandt worden ist, um so eher ersparen, als die Streitfrage nunmehr endlich erledigt sein dürfte. Die neueren Untersuchungen über diesen Gegenstand, so diejenige von LÉON FREDERICQ[1]), DOUGLAS und HALDANE[2]), R. DU BOIS-REYMOND[3]), vor allem aber nunmehr auch diejenigen von KROGH[4]), führen übereinstimmend zu dem Ergebnisse, daß sowohl die Absorption von Sauerstoff als auch die Abgabe von Kohlensäure in den Lungen sich normalerweise ausschließlich durch Diffusion vollzieht, und daß die Annahme besonderer, den Gasaustausch regelnder, vitaler Kräfte überflüssig geworden ist. Nur HALDANE und DOUGLAS[5]) waren der Meinung, daß, wenn (z. B. bei der Kohlenoxydvergiftung, bei angestrengter Muskelarbeit und bei Sauerstoffarmut der Atemluft) Sauerstoffmangel in den Geweben eintritt, infolge eines regulatorischen Vorganges der Sauerstoff durch aktive Kräfte sezerniert wird, derart, daß der Sauerstoffdruck im artiellen Blute angeblich wesentlich höher steigt als in der Alveolarluft, was ja mit den Vorgängen einfacher Diffusion unvereinbar wäre. R. DU BOIS-REYMOND bemerkte aber demgegenüber, daß, wenn der Gasaustausch unter normalen Verhältnissen durch einfache Diffusion erfolgt, es nicht recht einzusehen sei, wie die Epithelien der Lunge die Fähigkeit, Gas abzusondern, plötzlich erworben haben sollten; abgesehen davon, daß der histologische Befund gar keinen Anhaltspunkt dafür gibt, um den Zellen eine derartige Tätigkeit zuzuschreiben. Es sei daher gerechtfertigt, die Hypothese der Gasabsonderung durch das Lungenepithel ganz fallen zu lassen.

Auch neuerdings kommt der Stockholmer Gaswechselforscher LILJESTRAND[6]) nach sorgfältiger Überprüfung des gesamten vorliegenden Beobachtungsmateriales zur Schlußfolgerung, »daß zur Zeit keine Tatsachen über die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen bekannt seien, die nicht mit der Diffusionstheorie vereinbar wären«.

Chemische Regulation der Atmung.

Bezüglich des verwickelten Problems der Regulation der Atmung muß auf die Lehr- und Handbücher der Physiologie verwiesen werden. Nur eine Seite dieses Problems, die chemische Regulation der Atmung[7]) soll hier kurz berührt werden. Dieselbe wird sowohl von Kohlensäureanhäufung, wie von Sauerstoffmangel stark beeinflußt und zweifellos verlaufen die regulierenden Impulse teilweise in den Vagusbahnen[8]). Die Empfindlichkeit des Atmungszentrums ist sehr groß.

---

[1]) L. FREDERICQ, Arch. internat. de Physiol. 1911, Vol. 10, p. 391.

[2]) J. S. HALDANE und C. G. DOUGLAS (Oxford), VIII. internat. Physiol. Kongr. Wien, Sept. 1910; Proc. Roy. Soc. 1910, 82 B, p. 331.

[3]) R. DU BOIS-REYMOND (Berlin). Arch. f. (An. u.) Physiol. 1910, S. 257.

[4]) A. KROGH, Skandin. Arch. f. Physiol. 1910, Bd. 23, S. 248; vgl. auch: P. TRENDELENBURG (Zoolog. Station, Neapel), Zeitschr. f. Biol. 1912. Bd. 57, S. 495.

[5]) C. G. DOUGLAS und J. S. HALDANE (Physiol. Labor., Oxford), Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 305 und frühere Mitteilungen.

[6]) G. LILJESTRAND, Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie 1925, Bd. 2, S. 223—229.

[7]) **Literatur über die chemische Regulation der Atmung:** G. LILJESTRAND, Rona-Spiros Jahresber. d. Physiol. 1925, Bd. 31, S. 271—273.

[8]) Das Elektrovagogramm zeigt synchron mit der Atmung Stromschwankungen im peripheren Vagustumpfe an.

Wird der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft, der unter normalen Verhältnissen etwa 5% beträgt, auch nur um 0,2% gesteigert, so kann sich die Lungenventilation nach HALDANE um 100% erhöhen. Nach den Untersuchungen des letztgenannten schienen die Dinge zunächst sehr einfach zu liegen und man mußte daran denken, daß sowohl die durch Anhäufung von CO_2, als die durch Mangel an O_2 erzeugte Hyperpnoe einfach auf eine Steigerung der H-Ionenkonzentration im Blute zurückzuführen sei. Doch scheint dieser Standpunkt nach den neueren Untersuchungen von HALDANE, BARCROFT und YANDELL HENDERSON nicht mehr recht haltbar zu sein. Daß die gesteigerte H-Ionenkonzentration aber physiologisch recht bedeutsam sei, kann nicht wohl bezweifelt werden. Wenn z. B. Fleischkost reichlichere Lungenventilation bewirkt als Pflanzenkost, so wird dies von HASSELBALCH so gedeutet, daß sie die H-Ionenkonzentration im Blute steigert. Wie sehr Muskeltätigkeit, die infolge von Milchsäureproduktion die H^+-Ionen im Blute vermehrt, auch die Atemtätigkeit steigert, ist ja auch den Laien ausreichend bekannt[1]). Die intravenöse Infusion von saurem primären Natriumphosphat beeinflußt nach FLEISCH die Atmung unabhängig von der Kohlensäurespannung.

Der Sauerstoffverbrauch pro Atemzug und 100 g Tier (relative metabolische Atemzahl[2])) soll für verschiedene Individuen einer Tierart stets gleich sein. Kennt man diese Konstante, so kann man anscheinend aus dem Gewichte und der Zahl der Atemzüge den Sauerstoffverbrauch entnehmen.

Partielle Lungenausschaltung.

Ich möchte weiterhin die Frage kurz streifen, inwieweit der Organismus über Mittel verfügt, um einen Ausfall der respiratorischen Lungenarbeit durch die Funktion anderer Organe zu kompensieren.

Ich möchte zunächst Versuche über einseitige Lungenexstirpation erwähnen, welche durch das gegenwärtig zutage tretende Bestreben der Chirurgen, auch die Lungen operativen Eingriffen zugänglich zu machen, zu einer gewissen Aktualität gelangt sind. Man hat beobachtet, daß Kaninchen, denen man eine Lunge exstirpiert hatte, diesen Eingriff im allgemeinen gut überstanden. Die anfänglich eintretende Dyspnoe verschwand meist schon nach wenigen Stunden; bemerkenswerterweise war die ausgeschiedene Kohlensäuremenge, die nach der Operation von einer Lunge geliefert wurde, ebenso groß wie diejenige, welche vorher von den beiden Lungen zusammen ausgeschieden worden war. Es wird dies zunächst durch eine vermehrte Arbeit des Herzens ermöglicht, welches infolgedessen bald hypertrophiert. Später kommt es dann zu einer beträchtlichen Erweiterung der Lungengefäße und schließlich macht sich eine Hypertrophie des alveolaren Lungengewebes als solchen geltend[3]).

Sekretion von Sauerstoff in die Schwimmblase der Fische.

Die vergleichend-physiologische Betrachtung belehrt uns übrigens darüber, daß in der Natur immerhin ein Beispiel zweifelloser Sauerstoffsekretion durch ein Organ tatsächlich vorkommt: es ist dies die Schwimmblase der Fische. Es war bereits BIOT aufgefallen, daß das die Schwimmblase (ein anscheinend in erster Linie hydrostatischen Zwecken dienendes Organ) erfüllende Gas zu einem sehr großen Teile

---

[1]) Der Luftverbrauch eines Menschen, der in der Ruhe mit 9 l pro Minute ermittelt worden war, wurde beim Gehen mit 10 l, beim Aufwärtssteigen mit 23 l, beim Trabreiten mit 33 l, beim Dauerlaufe mit 57 l geschätzt.

[2]) F. GROEBBELS (Hamburg), Pflügers Arch. 1925, Bd. 208, S. 661.

[3]) D. HELLIN (Warschau), Arch. f. exp. Path. 1906, Bd. 55, S. 21.

aus Sauerstoff bestehen kann und zwar ist dies hauptsächlich bei Fischen der Fall, die größeren Meerestiefen entstammen. Beachtet man, daß der Partialdruck des Sauerstoffes innerhalb der Schwimmblase in erheblichen Meerestiefen die gewaltige Größe von 90 Atmosphären erreichen kann, während derjenige im umgebenden Wasser nur etwa $^1/_5$ Atmosphäre beträgt, so leuchtet es ohne weiteres ein, daß hier nicht von einem Diffusionsvorgange die Rede sein kann, daß es sich vielmehr um eine echte Sauerstoffsekretion handeln müsse. MOREAU wies nach, daß, wenn man die Schwimmblase durch Punktion mit dem Troiquart entleert hat, dieselbe durch Sekretion eines zum größten Teile aus Sauerstoff bestehenden Gases neuerlich gefüllt wird. BOHR vermochte zu zeigen, daß dieser Sekretionsvorgang unter der Herrschaft des Nervensystems steht und nach Durchschneidung der Rami intestinales des Vagusnerven ausbleibt.

Hautatmung. Während die Hautatmung[1]) bei den Amphibien eine große Rolle spielt und die Lungenatmung sogar zu ersetzen vermag, tritt dieselbe bei der verhornten Epidermis der Warmblüter ganz in den Hintergrund. Nach den übereinstimmenden Befunden von REGNAULT und REISET, ZÜLZER, BOHR u. a. beteiligt sich die Haut günstigsten Falles mit einem Prozente am Gesamtgaswechsel. Es wird dies auch durch Untersuchungen aus dem Zuntzschen Institut bestätigt, bei denen der Oberarm der Versuchsperson in einem geschlossenen Glasärmel von einem etwa 90% Sauerstoff enthaltenden Gasgemisch umgeben war und der Sauerstoffverbrauch ermittelt wurde. Auch hier ergab sich wiederum bei Umrechnung auf die gesamte Körperoberfläche, daß die Sauerstoffaufnahme durch die Haut etwa 1% derjenigen durch die Lunge nicht übersteigt. Die schweren, sogar zum Tode führenden Schädigungen, die bei Tieren, denen der größte Teil der Haut überfirnißt worden war, beobachtet werden, können also sicherlich nicht auf einer Schädigung der Hautatmung beruhen. (Gewöhnlich werden dieselben mit der hochgradigen Abkühlung der Tiere in Zusammenhang gebracht; doch gibt es Fälle, wo diese Erklärung nicht ausreicht. Dieselben haben BABÁK und andere Autoren veranlaßt, die alte Annahme der Anhäufung eines unbekannten Giftstoffes im Organismus wieder aufzufrischen; doch ist darüber nichts Positives bekannt.)

Weit besser als von der Haut wird der Sauerstoff von den serösen Häuten resorbiert. So hat O. PASCUCCI in hübschen Versuchen gezeigt, daß Meerschweinchen in einer Stickstoffatmosphäre am Leben bleiben können, wenn man ihnen Sauerstoff intraperitoneal einführt.

Darmatmung. Auch in der Darmwand[2]) vermag sich ein Gasaustausch zwischen Darminhalt und Blut zu vollziehen. Doch kommt demselben im allgemeinen keine physiologische Bedeutung zu. Es existieren allerdings einige Fische (der Schlammpeizger, Cobitis fossilis und einige andere), welche eine regelrechte Darmatmung aufweisen. Bei diesen erscheint der Mitteldarm durch die starke Ausbildung des Kapillarnetzes in seinen Wänden, sowie durch ein eigenartiges Epithel der respiratorischen Funktion derart angepaßt, daß die Tiere einen Teil ihres Sauerstoffbedarfes tatsächlich mit verschluckter Luft vom Darme aus zu decken vermögen. Man hat z. B. beobachtet, daß ein Schlammpeizger, wenn er gleichzeitig durch Kiemen,

---

[1]) **Literatur über Hautatmung:** CH. BOHR, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 160—163, 217—218. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 155—158.

[2]) **Literatur über Darmatmung:** A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1926, Bd. 6, S. 158—159. — W. CROHNHEIM und J. PÄCHTNER, Ebenda 1927, Bd. 7, S. 316—317.

Haut und Darm atmete, pro Kilo und Stunde 74 ccm O_2 verbrauchte. Erfolgte die Atmung unter Ausschaltung der Kiemenatmung nur durch Haut und Darm, so wurden noch immer 66 ccm O_2 verbraucht; blieb das Tier ganz auf die Darmatmung beschränkt, so war der Sauerstoff nur um weniges geringer: 59 ccm[1]). Auch Libellenlarven atmen durch den Anus mittels des Enddarmes, der ein Atmungsepithel und Tracheen trägt.

Die Atmung der Wirbellosen.

Ich kann es mir nicht versagen, einen wenn auch nur höchst flüchtigen Streifblick auf die Atmungsvorgänge bei den Wirbellosen[2]) zu werfen.

Die einfachste Form der Respiration findet sich bei den Protozoen und Zölenteraten, wo die gesamte äußere Körperbedeckung den Gasaustausch besorgt; die Absorption des im Wasser gelösten Sauerstoffes erfolgt unmittelbar von der Oberfläche der zarten Gewebe aus. — Bei den Echinodermen nehmen die Tegumente meist einen hohen Grad von Derbheit an und werden dadurch für die Atmung untauglich. Dieser dienen einerseits die hohlen Tentakeln, die vielfach in Form kontraktiler, zierlich verästelter Bäumchen die Mundöffnung umgeben, auch wohl die Ambulakralfüßchen. Bei den Seewalzen (Holothurien) genügen diese Einrichtungen keineswegs den Bedürfnissen der Atmung; vielmehr stülpt sich der Enddarm zu einem baumartig verästelten, von der Leibeshöhlenflüssigkeit umspülten Organe, der »Wasserlunge«, aus. — Bei vielen Würmern erfolgt der Gaswechsel durch die Haut hindurch. Bei der Mehrzahl der marinen Anneliden kommt es aber bereits zur Ausbildung von Kiemen. Eine biologische Ausnahmsstellung unter den Würmern nehmen die Darmparasiten ein, welche in einer sauerstofffreien Flüssigkeit 4—6 Tage zu leben vermögen. Viele Würmer besitzen respiratorische Farbstoffe wie Hämoglobin, Chlorocruorin und Hämerythrin (s. Vorl. 14, S. 179).

Was die Mollusken betrifft, nehmen bei den Muscheln die Kiemen eine blattartige Gestalt an, die zu dem Namen »Lamellibranchier« Anlaß gegeben hat. Bei den Gastropoden liegen die Kiemen frei oder gedeckt; bei manchen derselben, insbesondere bei den Land- und Süßwasserschnecken (Pulmonaten) erscheint ein Abschnitt der Mantelhöhle reich vaskularisiert und durch leistenförmige Faltenbildungen zu einer umfangreichen respiratorischen Oberfläche, einer Lunge, umgestaltet. Bei den Zephalopoden liegen die Kiemen in der Tiefe der Mantelhöhle und der Atmungsmechanismus erscheint gleichzeitig der Ortsbewegung dienstbar gemacht, indem das durch Zusammenziehung des Mantels durch den Trichter ausgetriebene Wasser durch seinen Rückstoß die Fortbewegung des Tieres bewirkt. Manche zart gebauten Mollusken besitzen keine Kiemen und sind auf Hautatmung angewiesen. Von respiratorischen Farbstoffen tritt neben dem Hämoglobin vor allem das blaue kupferhaltige Hämozyanin (Vorl. 14, S. 178) in den Vordergrund.

Die Seescheiden (Aszidien) besitzen einen hoch ausgebildeten gegitterten Kiemenkorb. Merkwürdig ist, daß das Blut mancher derselben einen blauen vanadiumhaltigen respiratorischen Farbstoff (s. Vorl. 14, S. 180) enthält.

Bei den Crustaceen sind im allgemeinen die Gliedmaßen (»Kiemenfüße«) der Respiration dienstbar gemacht. Von respiratorischen Farbstoffen steht bei niederen Krebsen (Branchiopoden, Ostrakoden und Copepoden) das Hämoglobin, bei den Dekapoden aber das Hämozyanin im Vordergrunde.

Was endlich die Tracheaten betrifft, bilden bei ihnen die Tracheen ein reich verästeltes System luftführender Röhren. Die Hauptstämme verlaufen paarig in der Längsrichtung des Körpers und stehen meist durch Öffnungen (Stigmen) mit der Luft in Verbindung. Die feinen Verästelungen, die sich untereinander zu netzartigen Kapillaren verbinden, reichen bis in die Spitzen der Fühler und Rüssel. Ausnahmsweise (wie bei Aeschna, Libellula) können die Tracheenkiemen in der Wand des Mastdarmes ihr Unterkommen finden. Manche Gliederfüßler (wie Chironomus und

---

1) CALUGAREANU, Pflügers Arch. 1907, Bd. 118, 120.

2) **Ausführliches und Literatur über die Atmung bei Wirbellosen:** O. v. FÜRTH, Vergl. Chem. Physiologie, Jena 1903, S. 112—139. — H. WINTERSTEIN, Handb. d. vergl. Physiol. 1912, Bd. 1 II, S. 1—264.

Musca) führen Hämoglobin, manche (wie gewisse Skorpione und Spinnen) Hämozyanin. Bei der großen Mehrzahl der Angehörigen dieses Kreises sind aber keine respiratorischen Farbstoffe bekannt geworden.

Wasserabgabe durch die Lungen.

Eine nicht unwichtige Funktion der Lungen besteht in ihrer Wasserabgabe. Daß diese Leistung keineswegs vernachlässigt werden darf, mag Ihnen das Beispiel eines Stoffwechselversuches von A. Löwy[1]) zeigen.

Die Wassereinfuhr der Versuchsperson im Laufe eines Tages betrug 2391 g, wovon 2071 g mit der Nahrung aufgenommen, der Rest von 320 g aber durch Oxydationsvorgänge innerhalb des Körpers neu entstanden war. Dieser Wassereinnahme stand eine Gesamtwasserausfuhr von 2759 g gegenüber. Davon entfiel nun nicht etwa, wie man wohl meinen möchte, die Hauptmenge auf den Harn, sondern nur 816 g, ferner 64 g auf den Kot. Der ganze große Rest von 1879 g aber war »insensible Wasserabgabe«. Davon entfiel wiederum der größere Anteil (1529 g) auf die Abgabe durch die Haut, der Rest von 350 g (also etwa $^1/_3$ l) aber auf die Wasserabgabe durch die Lungen.

Die Wasserabgabe durch die Lungen ist eine Funktion des Atemvolumens. Die jeweils exspirierte Luftmenge erscheint immer mit Wasserdampf gesättigt[2]).

Bei Tieren, die keine Schweißdrüsen besitzen, wie der Hund, tritt die Wasserdampfabgabe durch die Lungen vikariierend für die fehlende Wasserabgabe durch die Haut ein, was freilich in erster Linie dem Zwecke der Wärmeregulation dient[3]). Der Anblick eines keuchend mit ausgestreckter Zunge atmenden Hundes macht dieses physiologische Faktum auch dem Laien anschaulich.

Sauerstofftherapie.

Eine interessante moderne Auswirkung der Forschungen über den Chemismus der Atmung ist die Sauerstofftherapie. Man hat beobachtet, daß bei einem Gesunden, dessen arterielles Blut bereits normalerweise zu 96 % mit Sauerstoff gesättigt war, eine Extrazufuhr von 2 l Sauerstoff pro Minute mit der Atmung eine Steigerung bis zu 99 % zur Folge hatte. Patienten aber, die an Sauerstoffhunger litten (Bronchitis, Emphysem, Pneumonie, Asthma bronchiale und cardiale, Vergiftungen mit Gasen) und deren Blut nur zu 80—91 % mit Sauerstoff gesättigt war, konnten durch Sauerstoffinhalationen bis auf 92—99 % gebracht werden, was immerhin eine erhebliche Besserung des subjektiven Befindens zur Folge hatte[4]). Man geht gegenwärtig auch vielfach daran, dyspnoische Kranke in Sauerstoffkammern zu behandeln und hat so sehr gute Erfolge von langer Dauer erzielt[5]).

Physiologie des Alpinismus.

Im Anschlusse an die Erörterung der Vorgänge des Gaswechsels möchte ich noch eine Exkursion in das Gebiet jener Erscheinungen unter-

[1]) A. Löwy, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, Abt. 4 IX, S. 242.

[2]) Eingehende neue Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis und die Wasserverluste durch die Lunge rühren von Francois G. Benedict, seiner Gattin Cornelia G. Benedict sowie ihren Mitarbeitern her. Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 186, S. 278 und frühere Mitteilungen.

[3]) Vgl. E. Grafe, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 9, S. 79.

[4]) **Literatur über Sauerstoffinhalationen:** G. Liljestrand, Rona-Spiros Jahresber. f. Tierchem. 1925, Bd. 3 I, S. 275—276.

[5]) Campbell und Poulton (Guys Hosp. London), Quart. Journ. of med. 1927, Vol. 20, p. 141.

nehmen, welche man unter dem Schlagworte »Physiologie des Alpinismus«[1]) zusammenzufassen pflegt.

Fragen wir uns zunächst, welches denn überhaupt die Grenzen der Atmungsmöglichkeit sind. Die größte, von lebenden Menschen, die mit Sauerstoffapparaten versehen waren, im Luftballon erreichte Höhe scheint etwa 10000 m betragen zu haben; das bedeutet immerhin etwa doppelte Montblanchöhe. Jene Grenze, wo der Tod bei fehlenden Atmungsapparaten zu erwarten ist, also die natürliche Lebensgrenze quoad Vertikalerhebung, wird mit 8500 m geschätzt. Da der Gaurisankar im Himalajagebirge bis 8800 m emporragt, erscheint es also wohl ausgeschlossen, daß Bergsteiger, sofern sie nicht Sauerstoffapparate mit sich führen, jemals die Spitze dieses Berges erklimmen werden. Die Lebensgefahr scheint aber bereits um 8000 m herum zu beginnen. Die Höchstbesteigung im Himalaja, die ohne den Gebrauch von Atmungsapparaten vom Ehepaare Dr. Bullock-Workman ausgeführt worden ist, führte zu einer Höhe von 7100 m empor. Der höchstgelegene dauernde Wohnsitz von Menschen dürfte ein in der Meereshöhe von 4500 m gelegenes tibetanisches Bergkloster sowie der Ort Cerro di Pasco (4360 m) in den peruanischen Anden sein. Die höchstgelegene große Stadt auf Erden ist Quito, die im Chimborassovorlande in einer Höhe von 3000 m, also etwa in Dachsteinhöhe, gelegen ist. Als Gegenstück sei als die tiefste menschliche Arbeitsstätte unter der Erdoberfläche ein 1500 m tiefes Kupferbergwerk am Oberen See in Nordamerika genannt.

Die Erwerbung des Beobachtungsmateriales.

Dem italienischen Physiologen Angelo Mosso gebührt das Verdienst, durch seine Initiative den Bau eines für physiologische Studien im Hochgebirge geeigneten Observatoriums, der in einer Meereshöhe von 4560 m am Monte Rosa gelegenen Capanna Margherita ermöglicht und so die Voraussetzungen für systematische Studien auf diesem Gebiete geschaffen zu haben. Das am Colle d'Olen in einer Höhe von etwa 3000 m stehende, von Aggazzotti geleitete Istituto Mosso gestattet es, Beobachtungen in verschiedenen Meereshöhen miteinander zu kombinieren und durcheinander zu ergänzen. Dank einer Reihe wissenschaftlicher Monte-Rosa-Expeditionen, die unter der Führung von N. Zuntz, A. Löwy, A. Jaquet, A. Durig und O. Cohnheim seitdem unternommen worden sind[2]), ist be-

[1]) **Literatur über die Physiologie des Alpinismus:** A. Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen, Leipzig, Verl. Veit & Co., 1899. — A. Jaquet, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 I, S. 521—531. — O. Cohnheim, Ebenda 1903, Bd. 2 I, S. 612—638. — Ch. Bohr, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 210—216. — Kronecker, Die Bergkrankheit, Deutsche Klinik 1907, Bd. 11, S. 17—146. — A. Löwy, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 199 231. — A. Durig, Wiener Klin. Wochenschr., Bd. 24, Nr. 18. — A. Durig mit N. Zuntz, H. v. Schrötter, W. Kolmer, H. Reichel, Rainer und Caspari, Denkschr. d. Akad. d. Wiss. Wien 1909, Bd. 86. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, S 461. Skandin. Arch. 1913, Bd. 39, S. 133. — A. Löwy, Rona-Spiros Jahresber. 1922, Bd. 1, S. 188—197. Handb. d. Biochem. 1923, Bd. 6, S. 1—82, 215—230. Asher-Spiros Jahresber. 1925, Bd. 24, S. 216—229. — A. Löwy, Über den heutigen Stand der Physiologie des Höhenklimas, Berlin, J. Springer 1926. Auch: Ergebn. d. Hygiene 1926, Bd. 8. — H. v. Schrötter, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 525—565.

[2]) Schumburg und N. Zuntz 1895; A. Löwy, J. Löwy, L. Zuntz 1896; Jaquet und Stähelin 1900. — N. Zuntz, A. Löwy, F. Müller und Caspari 1901; Durig und Zuntz 1903. — Durig 1905; vgl. die **Literatur:** A. Löwy, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 225; ferner: A. Durig, Pflügers Arch. 1906, Bd. 113. — A. Durig unter Mitwirkung von W. Kolmer, R. Rainer, H. Reichel und W. Caspari 1906, Denkschr. d. Wiener Akad. 1909, Bd. 86. — A. Durig und N. Zuntz, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, S. 435. — O. Cohnheim, Sanit.-Rat Kreglinger und cand. med. Kreglinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 63. S. 413. — O. Cohnheim, G. Kreglinger, L. Tobler, O. H. Weber, Ebenda 1912, Bd. 78, S. 62.

reits eine stattliche Summe von Beobachtungsmaterial gesammelt worden. Dasselbe wird durch viele ältere Beobachtungen ergänzt: ferner durch die Forschungen einer von DURIG, H. v. SCHRÖTTER und ZUNTZ ausgeführten Teneriffaexpedition[1]), durch Beobachtungen von DOUGLAS, HALDANE, Y. HENDERSON und SCHNEIDER auf dem Gipfel des Pikes-Peak in Kolorado[2]), durch die Forschungen BARCROFTS und seiner Mitarbeiter in den Anden, durch diejenigen des Ehepaares BULLOCK-WORKMAN sowie des Herzogs LUDWIG DER ABRUZZEN, bei deren Expeditionen Höhen über 7000 m erreicht worden sind, sowie durch die englische Mount-Everest-Expeditionen der Jahre 1922 und 1924, durch eine Anzahl zu physiologischen Zwecken unternommener Ballonfahrten, sowie durch Versuche im pneumatischen Kabinette.

Bekanntlich stellen sich bei vielen Menschen, sobald dieselben in eine gewisse Meereshöhe gelangen, die Erscheinungen der »Bergkrankheit« ein. Der ziemlich mannigfache und variable Symptomenkomplex derselben ist von ANGELO MOSSO in seinem Werke »Der Mensch auf den Hochalpen« eingehend geschildert worden. Es lag ja nun sicherlich am nächsten, den ganzen Symptomenkomplex um die Sauerstoffverarmung der Respirationsluft zu gruppieren. Doch ergab sich, um in dem Beobachtungsmateriale einige Ordnung zu schaffen, zunächst die Aufgabe, alles das, was auf Ermüdung, Überanstrengung des Herzens u. dgl. zu beziehen ist, von vornherein auszuscheiden. Sodann aber mußte die Wirkung klimatischer Faktoren umgrenzt werden.

Wirkung klimatischer Faktoren[3]).

Da konnte man zunächst sicherlich an die Kälteeinwirkung denken, welche ja in großen Höhen sich sehr bemerkbar macht; es ist nun aber bemerkenswert, daß der Erhaltungsumsatz in Grönland nicht größer gefunden wurde, als in den Tropen, und daß, wie DURIG sagt, »die Lebensflamme unter der Wirkung der Kälte nicht lebhafter brennt, als in der Glutsonne Indiens«. Ebensowenig konnte einer Reihe anderer klimatischer Faktoren, wie dem Wassergehalt der Höhenluft, dem Winde, der Belichtung, der Ionisation und dem Potentialgefälle der Luft eine eindeutige Wirkung auf den Stoffwechsel zuerkannt werden. So mußte also die Abnahme des Sauerstoffdruckes in den Vordergrund der Betrachtung rücken.

Daneben erscheinen auch noch die Strahlungsverhältnisse (die Sonnen- und Himmelsstrahlung und die Ultraviolettstrahlung) in bezug auf eine Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge bedeutsam. — Es wird dies ohne weiteres verständlich, wenn man die Trübung der Atmosphäre mißt[4]). Setzt man die Trübung einer »idealen« Atmosphäre = 1, d. h. einer Atmosphäre, bei der die Strahlenschwächung allein durch Reflexion an den atmosphärischen Gasen zustande kommt, so ergibt sich als Jahresmittel für die argentinischen Anden 1,2—1,4, für Arosa 1,6, für Upsala und Davos 1,8, für Potsdam 2,0, für den europäischen Kontinent im Mittel 2,25, für Frankfurt am Main 3,5, ein immerhin respektabler Wert. Für die Kapverdischen Inseln, wo die Luft besonders vielen von der Sahara herübergewehten Staub enthält, erreicht allerdings — zum Troste der Frankfurter sei dies gesagt — die Trübung den noch viel höheren Wert von 4—5.

---

[1]) A. DURIG, H. v. SCHRÖTTER, N. ZUNTZ, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, S. 421.

[2]) C. G. DOUGLAS, J. S. HALDANE, Y. HENDERSON und E. C. SCHNEIDER, Proc. roy. Soc. LXXXV, 1912, 65 Abt. B; refer. Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1912, Bd. 13, Nr. 1196. — E. C. SCHNEIDER und L. C. HAVEN, Amer. Journ. of Physiol. 1914, Vol. 36.

[3]) A. LÖWY, Höhenklima, J. Springer 1926, S. 7—15.

[4]) Nach LINKE.

Zunahme der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobins.

A. LÖWY[1]) spricht sich dahin aus, die Anschauung könne wohl als überwunden gelten, daß die im Höhenklima beobachtete Zunahme der Zahl der roten Blutzellen in der Volumeinheit nur eine relative sei, hervorgerufen durch Eindickung des Blutes in der dünnen Luft — oder durch Veränderung seines Wassergehaltes infolge vasomotorischer Einflüsse, etwa durch Abpressung von Wasser aus dem Plasma in die Lymphräume hinein — oder durch eine geänderte Verteilung der Blutkörperchen, derart, daß sich mehr davon in den erweiterten Hautkapillaren anhäufen.— Alle diese Faktoren spielen gewiß eine Rolle und können akute Veränderungen auslösen, wie sie z. B. beim Aufstiege mit einem Luftballon bereits innerhalb einer Stunde beobachtet werden. Aber daneben bestehen zweifellos langsame Vorgänge, die zu einer absoluten Zunahme der Erythrozyten, des Hämoglobins und der Gesamtblutmenge führen. Es ist dies von ABDERHALDEN, A. LÖWY und F. MÜLLER, LAQUER, LIPPMANN u. a. bewiesen worden. Es gilt dies auch für ständige Bewohner der Höhe. Wenn die normale Zahl der roten Blutzellen im Kubikmillimeter bei Bewohnern des Tieflandes rund 5 Millionen für Männer und $4^1/_2$ Millionen für Frauen beträgt, wurden bei Einheimischen in Davos Werte von 5,8—7 Millionen, bei Bewohnern des Hochplateaus von Mexiko (etwa 2000 m) Werte von etwa 6 Millionen festgestellt. Auch wenn die Zählungen nicht mit der alten Zeißschen Zählkammer, vielmehr mit der vervollkommneten Bürkerschen Zählkammer[2]) vorgenommen worden sind, ist beim Übergange aus der Tiefebene ins Höhenklima eine wöchentliche Zunahme von 9—11% in bezug auf Erythrozyten und Hämoglobin festgestellt worden. Auch an Lungentuberkulösen, die in Höhensanatorien behandelt wurden, sind derartige Beobachtungen in großer Zahl gemacht worden. Sicherlich handelt es sich dabei um eine vermehrte Tätigkeit der blutbildenden Organe. Der auslösende Faktor dabei ist zweifellos die Luftverdünnung. Ob MANSFELD sowie ASHER recht haben, wenn sie der Schilddrüse dabei eine wichtige Rolle zuweisen wollen, ist heute schwer zu sagen. Nach BARCROFT werden wir nicht bezweifeln können, daß die Milz ein Blutreservoir ist und daß manche akute Veränderungen der Erythrozyten gewiß von einer Blutabgabe oder Blutretention in der Milz herrühren. Die Tatsache aber, daß auch eine absolute Neubildung von Erythrozyten erfolgen kann, wird davon nicht berührt.

Ein holländischer Autor[3]) hat kürzlich festgestellt, daß der Hämoglobingehalt des Blutes beim Hochgebirgsvieh im Sommer beträchtlich größer ist als im Winter (Mittel 10,36 g Hämoglobin in 100 g Blut gegenüber 7,77 g), interessanterweise ohne Veränderung der Erythrozytenzahl. Der Autor bezieht dies auf den Einfluß des Sonnenlichtes, der chlorophyllreichen Grasnahrung und der Bewegungsfreiheit.

---

[1]) A. LÖWY, Höhenklima S. 19—21. — E. ABDERHALDEN (Halle), E. S. LONDON (Leningrad), A. LÖWY (Davos), Pflügers Arch. 1927, Bd. 216, S. 362.

[2]) BÜRKERS Methodik der Bestimmung der Erythrozyten und des Hämoglobins. Abderhaldens Arbeitsmeth., Abt. IV, Teil 4, S. 1197—1244. — Pflügers Arch. 1924, Bd. 203, S. 285; 1925, Bd. 209, S. 387. — Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 156, S. 379. — Schon 1913 hat K. BÜRKER an vier Personen des Sanatoriums Schatzalpe unter Einwirkung des Höhenklimas eine absolute Hämoglobinvermehrung von 8—11% gefunden.

[3]) R. H. VAN GELDER (Laboratorium von A. Löwy, Davos und Biotechn. Inst. Prof. Kroon, Utrecht), Blutbeschaffenheit und Körperbau bei Hochgebirgs- und Niederungsvieh, Amsterdam 1927.

Ein englischer Autor[1] hat Kaninchen sechs Wochen lang einerseits bei erhöhtem (+ 200%), andererseits bei erniedrigtem Sauerstoffdruck gehalten. In ersterem Falle war die Menge des Hämoglobins und der Erythrozyten (um 85—55%) vermindert, in letzterem Falle aber merklich vermehrt.

Veränderungen in der Herztätigkeit.

Bekanntlich stehen Störungen von seiten der Herztätigkeit im Vordergrunde des Symptomenkomplexes der Bergkrankheit und gerade hier ist es nicht immer leicht, die mit der Überanstrengung zusammenhängenden Momente ganz auszuschalten. Durig, Zuntz und ihre Mitarbeiter fanden bis zu einer Höhe von 3000 m (Colle d'Olen) die Pulsfrequenz nahezu unverändert; in einer Höhe von 4560 m auf der Margheritahütte dagegen stellte sich vom Tage des Aufstieges an bei allen Mitgliedern der Expedition eine Pulsbeschleunigung ein, die sich allmählich etwas zurückbildete, jedoch auch im Verlaufe eines Monats nicht auf die in der Ebene beobachteten Werte heruntergiug und sich von einer vorübergehenden Temperatursteigerung unabhängig erwies; auch blieb die Pulsfrequenz stets außerordentlich labil. Nach der Rückkehr ins Tal war die Labilität nicht nur mit einem Schlage verschwunden, sondern es sank auch die Pulsfrequenz sogar unter die Norm. Es scheint sich bei dergleichen Erscheinungen um abnormale Vaguswirkungen zu handeln. Die Form der Pulskurve ebenso wie der Blutdruck zeigten, wenigstens insoweit eine Überanstrengung nicht stattgefunden hatte, keinerlei typische Veränderung.

Was weitere Zirkulationsänderungen[2] betrifft, sind Blutdrucksteigerungen insbesondere bei älteren Personen häufig, anscheinend im Zusammenhange mit dem Sauerstoffmangel. Barcroft hat auf der Höhe der Anden (4300 m) das Herzschlagvolumen auf $^3/_4$ desjenigen im Tieflande vermindert und den Herzschatten verkleinert gefunden, offenbar Symptome der Herzschwächung. Aber auch akute Herzerweiterungen können bei Bergbesteigungen im Laufe weniger Minuten eintreten.

Veränderungen der Atmung.

Einen sehr großen Umfang in der physiologischen Literatur des Alpinismus nimmt, wie begreiflich, das Studium der Veränderungen der Atemtätigkeit[3] ein. Der Organismus hat die Tendenz, die Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes durch eine Steigerung der Ventilation auszugleichen; so beobachtet man denn in der großen Mehrzahl der Fälle, daß die Atemgröße in der Höhe ansteigt; anscheinend kann der Organismus sich gegen eine Verminderung des Luftsauerstoffes auch durch eine relative Vermehrung der absorbierten Sauerstoffmenge, sowie durch eine Beschleunigung des Blutumlaufes schützen[4]. Eine Vermehrung der Atemgröße ist allerdings von A. Löwy und F. Müller auch im Seeklima bemerkt worden; andererseits beginnt nach Durig erst von Höhen von 3000 m angefangen eine ausgesprochene Steigerung der Ventilation; doch konnte kein einheitlicher Typus der Anpassung der Atemmechanik festgestellt werden; auch kann man nicht etwa voraussetzen, daß der Aufenthalt in mäßiger Höhe zu einer gesetzmäßigen kräftigeren Ventilation der Lungen führen muß.

In sehr großen Höhen (über 4500 m) ist sicherlich die Gefahr der Dyspnoe sehr nahe gerückt. Schon bei einer geringfügigen Behinderung der Atmung, z. B. beim Schnüren der Stiefel, kann sich ein Beklemmungsgefühl einstellen und die Arbeitsfähigkeit erscheint in hohem Maße reduziert. Allerdings kann selbst bei einer Höhe von 6000 m, wie sie von Whymper am Chimborasso erreicht worden ist, die Bergkrankheit ganz

---

[1] J. A. Campbell (Hampstead), Journ. of Physiol. 1927, Vol. 62, p. 211.

[2] A. Löwy, l. c. S. 22—27.

[3] Vgl. die **Literatur:** J. S. Haldane und E. P. Poulton (Physiolog. Labor., Oxford), Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, p. 390. — R. O. Ward, Ebenda p. 378. — J. Barcroft (Physiol. Inst., Cambridge), Ebenda 1911, Vol. 42, p. 44.

[4] Vgl. J. Tissot, Journ. de Physiol. 1910, Vol. 12, p. 492, 520.

ausbleiben. Mit der Dyspnoe im unmittelbaren Zusammenhange steht auch die Schlaflosigkeit. Die Mitglieder von Himalajaexpeditionen pflegten in Höhen von etwa 6000 m, wenn sie eingeschlafen waren, bald wieder unter dyspnoischen Erscheinungen zu erwachen. Auch kann die Atmung einen periodischen, ja geradezu den Cheyne-Stokeschen Typus annehmen. Die Himalajabesteigerin Frau Bullock-Workman meint, die größte Schwierigkeit, welche der Erreichung der höchsten Berggipfel der Erde entgegensteht, sei die Schlaflosigkeit, da ja naturgemäß die Zahl der schlaflosen Nächte mit der Höhe der Berge wächst.

Im Gegensatze zu der älteren Anschauung, derzufolge die Sauerstoffversorgung des Körpers bis zu einer Höhe von etwa 3000 m ausreichen sollte und daß in mittleren Höhen ein Sauerstoffmangel nicht besteht, hat A. Löwy[1]) festgestellt, daß schon jenseits 1500 das Atemzentrum auf eine geringe Herabsetzung der Sauerstoffspannung, vor allem aber auf Muskelarbeit deutlich reagiert. So stieg bei einer seiner Versuchspersonen das Atemvolumen pro Meterkilogramm geleisteter Arbeit in Davos (1500 m) um 103 ccm, auf Muotta Muraigl (2400 m) um 133 ccm, auf dem Jungfraujoch (3400 m) um 154 ccm. Die Steigerung der Atemgröße beim Übergange ins Hochgebirge muß nun naturgemäß zu einer gesteigerten Kohlensäureabgabe aus Lunge, Blut und Geweben und damit zu einer verminderten alveolaren Kohlensäurespannung führen. So hat Arnold Durig in Selbstversuchen dieselbe in Wien = 32 mm Hg, am Semmering = 29 mm, am Monte Rosa in einer Höhe von über 4500 m aber = 20 mm Hg gefunden. Bei Einheimischen des Hochgebirges hat sich aber keine regelmäßige Verminderung der alveolaren Kohlensäurespannung ergeben.

Sehr merkwürdig ist eine Beobachtung[2]), derzufolge intensive, an ultravioletten Strahlen reiche Belichtung vertiefte und verlangsamte Atmung bewirkt. Eine einzige Belichtung soll noch monatelang auf die Atmung fortwirken können.

Im Zusammenhange mit der Bergkrankheit ist auch das Akapnieproblem vielfach diskutiert worden. Die Tatsache, daß Aufenthalt in stark verdünnter Luft besser vertragen wird, wenn der Atmungsluft Kohlensäure beigemengt wird, ist schon von der Zuntzschen Schule dargetan worden. Es liegt dabei sicherlich nahe, daran zu denken, daß die Kohlensäure, wie ich Ihnen bereits früher auseinandergesetzt habe, die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins zu steigern und so die Sauerstoffversorgung der Gewebe zu erleichtern vermag. Nach der Akapnielehre Angelo Mossos sollen die Symptome der Bergkrankheit nicht sowohl mit der verminderten Sauerstoffspannung, als mit einer Kohlensäureverarmung des Blutes und dem Wegfalle der normalen erregenden Reize, welche die Kohlensäure auf das Atemzentrum ausübt, zusammenhängen. Die Beweiskraft des von der Mossoschen Schule zugunsten dieser Anschauung beigebrachten Materiales — (so hat z. B. Aggazzotti Beobachtungen über die durch Luftverdünnung erzeugten und durch Kohlensäurezufuhr gebesserten Erkrankungserscheinungen an einem Orang-Utan mitgeteilt) — wird jedoch von anderen Seiten her stark angefochten.

Akapnie.

Wie schwierig es übrigens ist, derartige Dinge richtig zu deuten, lehren in Kroneckers Laboratorium ausgeführte Versuche. Es hat sich einerseits gezeigt, daß Ratten und Kaninchen in reiner Sauerstoffatmosphäre, wenn der Druck erheblich erniedrigt wird, auch dann dyspnoisch werden, wenn der Sauerstoffpartialdruck noch relativ hoch ist. Andererseits hat es sich herausgestellt, daß die Atemnot bei Tieren in verdünnter Luft auch dann nachläßt, wenn man, (statt durch

[1]) A. Löwy, Höhenklima S. 28—30. — Pflügers Arch. 1925, Bd. 207, S. 632.
[2]) Hasselbalch.

Sauerstoff), durch Stickstoffzufuhr normale Druckverhältnisse herstellt. Es wird daraus logischerweise gefolgert, daß die Dyspnoe im luftverdünnten Raume nicht sowohl in erster Linie durch Sauerstoffmangel als durch eine mechanische Störung des Lungenkreislaufes bedingt sei[1].

Empfindlichkeit verschiedener Tiere gegenüber Luftverdünnung.

Eine Luftverdünnung, die einer Höhe von etwa 6000 m (356 mm Quecksilber) entspricht, muß schon insofern als eine kritische bezeichnet werden, als BOYCOTT und HALDANE in Selbstversuchen bei einer solchen bereits den Eintritt von Zyanose, Dyspnoe und Bewußtseinsverlust beobachtet hatten[2]. Bei einer derartigen Luftverdünnung ist nach N. ZUNTZ und A. LÖWY nur mehr etwa die Hälfte des vorhandenen Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt. Es stimmt dies mit Beobachtungen im Laboratorium Graham Lusks überein, denen zufolge Hunde bei Halbsättigung ihres Blutes mit Kohlenoxyd bewußtlos wurden[3]. Ähnliche Versuche sind schon früher im Zuntzschen Institute von FRÄNKEL, GEPPERT und LÖWY ausgeführt worden. AGGAZZOTTIS Orang-Utan wurde bei etwa 340 mm Luftdruck apathisch und verfiel bei 300 mm, während die Atmung dyspnoisch wurde, in einen schlafähnlichen Zustand[4]. ZUNTZ und LEVINSTEIN sahen Kaninchen, die sie einige Tage bei einem Barometerdrucke von 300—400 mm unter einer Glocke gehalten hatten, zugrunde gehen; die Sektion ergab eine enorme fettige Degeneration der inneren Organe[5].

A. LÖWY sah Meerschweinchen, die einige Tage lang bei 250 mm, entsprechend einer Höhe von 8500 m, gehalten worden waren, unter schwerer Leberverfettung, ähnlich wie bei Phosphorvergiftung, zugrunde gehen. Gleichzeitig wurde das Auftreten von Urobilinogen im Harne, Glykogenschwund und Absinken der Temperatur beobachtet. Der ganze Symptomenkomplex ist als eine Folge von Azidose (s. u.) gedeutet worden[6].

Sehr interessant sind Beobachtungen A. LÖWYS[7], denen zufolge bei Meerschweinchen unter dem Einflusse der Luftverdünnung eine relative Vermehrung des ätherlöslichen Leberphosphors in Erscheinung tritt, die kaum anders als im Sinne einer Neubildung von Phosphatiden auf Kosten von Nukleinsäuren oder phosphorhaltigen Proteiden gedeutet werden kann.

Weit empfindlicher als Kaninchen haben sich Katzen erwiesen. Auch war bei diesen die Alkalireserve im Blute weit mehr herabgesetzt. Sie gingen bei Luftverdünnung schon zwischen 480—430 mm unter tonischen Krämpfen zugrunde. Es ist in diesem Zusammenhange recht interessant, daß schon vor einem Jahrhundert aus den Anden berichtet worden ist, daß dort in 4000 m Höhe keine Katzen gehalten werden können, weil sie unter Krämpfen sterben[8].

Beeinflussung des Nervensystems.

Daß auch das Nervensystem (abgesehen vom Atemzentrum) vom Aufenthalte in sehr großen Höhen stark beeinflußt wird, kann nicht bezweifelt werden. Man hat eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Schluckzentrums, Fingertremor, verlängerte Reaktionszeit auf akustische Reize, Steigerung des Muskeltonus u. dgl. bemerkt[9].

Alkaleszenzabnahme im Blute.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Sauerstoffmangel in großen Höhen dürfte die von MOSSO und seinen Schülern beobachtete Alkaleszenzabnahme des Blutes stehen. Bei Tieren wurde auf der Capanna Margherita bei Bestimmungen nach LÖWY-ZUNTZ eine Alkaleszenzabnahme von 30—44% beobachtet; eine geringere Alkaleszenzabnahme wurde bemerkt, wenn eine analoge Luftverdünnung durch die Luftpumpe erzielt worden war. Man geht sicherlich nicht fehl, wenn man diese Alkaleszenz-

---

[1] R. FRUMINA, A. ROSENDAHL (Physiol. Inst., Bern), Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52, S. 16.

[2] A. E. BOYCOTT und J. S. HALDANE, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, p. 355.

[3] GRAHAM LUSK, Ernährung und Stoffwechsel, 2. Aufl. 1910, S. 239.

[4] A. AGGAZZOTTI (Turin), Arch. ital. de Biol. 1905, Vol. 44, p. 39.

[5] G. LEVINSTEIN (Labor. N. Zuntz), Pflügers Arch. 1897, Bd. 65, S. 278.

[6] A. LÖWY (Davos), Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 185, S. 287.

[7] A. LÖWY und J. LEIBOWITZ (Davos), Biochem. Zeitschr. 1928, Bd. 192, S. 67.

[8] A. LÖWY, Höhenklima S. 33.

[9] GALEOTTI, STERN, A. LÖWY (Höhenklima S. 45).

abnahme mit einem Übertritte von Milchsäure in das Blut in Zusammenhang bringt[1]). Wissen wir doch seit den Untersuchungen ARAKIS, daß jede Art von Sauerstoffverarmung im Organismus eine vermehrte Bildung und eventuell auch eine vermehrte Ausscheidung dieser Säure zur Folge hat[2]). Dem heutigen Stande des Wissens entsprechend, sind wir berechtigt, anzunehmen, daß die Milchsäure in erster Linie einem Zerfalle des Zuckers entstammen dürfte. Daß eine Säureanhäufung im Blute ihrerseits, indem sie das sonst an Kohlensäure gebundene Alkali in Anspruch nimmt, die respiratorische Funktion des Blutes schädigt, ist einleuchtend. Es drängt sich da ein Vergleich mit der Säureintoxikation im Coma diabeticum auf, wenngleich in letzterem Falle allerdings nicht die Milchsäure, sondern die β-Oxybuttersäure die materia peccans ist. Andererseits soll nach BARCROFT die Milchsäure die Abgabe des Sauerstoffes vom Hämoglobin an die Gewebe fördern. Angesichts des Zusammenhanges der Milchsäurebildung mit dem Kohlehydratstoffwechsel ist es immerhin beachtenswert, daß nach DURIGS Feststellung sehr große Traubenzuckerdosen auf dem Monte Rosa ebenso glatt verbrannt wurden wie in der Ebene, und daß der respiratorische Quotient dort ceteris paribus keine Abnahme erfährt.

BARCROFT hat bei seiner Monte-Rosa-Expedition eine Milchsäureanhäufung im Blute beobachtet. Z. B. wurden bei einer Versuchsperson, die normal 0,014—0,016 % Milchsäure im Blute führte, nach dem Anstiege Werte von 0,05—0,08 % gefunden[3]). — HERLITZKA hält für die Bergkrankheit die Säureanhäufung im Blute, das Austreiben der alkaligebundenen Kohlensäure und die sich daraus ergebende Hyperpnoe für wesentlich[4]). — Während im Höhenklima die Alkalireserve des Blutes abnimmt und außer der Milchsäure anscheinend auch der Phosphorsäuregehalt des Blutes ansteigt, bleibt die echte Wasserstoffionenkonzentration (gemessen am p_H unverändert[5]).

Nach F. LAQUER[6]) bewirkt einstündiges Radfahren in 2400 m Höhe nur eine kurzdauernde geringfüge Erhöhung des Milchsäuregehaltes des Blutes. Also auch bei stärkerer Muskelarbeit reicht in dieser Höhe die Sauerstoffversorgung des Körpers noch aus, um die Milchsäure zu beseitigen.

Es ist ferner beobachtet worden, daß, wenn man eine Kammer, in der sich Versuchstiere befinden, soweit evakuiert, daß der Sauerstoffdruck entsprechend einer Meereshöhe von 10000 absinkt, der $NaHCO_3$-Gehalt des Blutes auf die Hälfte abfällt, während gleichzeitig Erscheinungen von Dyspnoe, Mattigkeit, Tachykardie, sowie Temperatursenkungen sich bemerkbar machen. Die Symptome können durch intravenöse Infusion von $NaHCO_3$ wirksam bekämpft werden[7]).

---

[1]) A. MOSSO, G. GALEOTTI, A. AGGAZZOTTI, Arch. ital. de Biol. 1904, Vol. 41, p. 80, 384, 397 und Rendic. Accad. dei Lincei Roma XIII, XV.

[2]) Vgl. P. v. TERRAY (Physiol. Inst., Budapest), Pflügers Arch. 1897, Bd. 65, S. 393.

[3]) BARCROFT und Mitarb., Philosoph. Transact. Series B 1914, Vol. 206, p. 49.

[4]) A. HERLITZKA (Turin), Arch. di Fisiol. Supplbd. 1926, Vol. 24, p. 676.

[5]) E. ABDERHALDEN, E. S. LONDON, A. LÖWY und Mitarb., Pflügers Arch. 1927, Bd. 216, S. 362. Während H. WINTERSTEIN (Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70) die (H-) Konzentration des Blutes für den chemischen Regulator der Atmung gehalten hat, erachten EGE und HENRIQUEZ (Kopenhagen, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 176, S. 441) die Kohlensäure des Blutes für den wichtigeren regulierenden Faktor. Denn man vermag durch Säureinfusion das p_H des Blutes merklich zu verschieben, ohne die Lungenventilation besonders stark zu vermehren.

[6]) F. LAQUER (Davos, Inst. für Hochgebirgsphysiologie), Pflügers Arch. 1924, Bd. 203, S. 35.

[7]) B. MENDEL (Berlin), Physiol. Kongr. Stockholm, Skandin. Arch. 1926, Bd. 49, S. 184.

Erhöhung des Energieumsatzes.

Eine sehr bedeutsame Folgeerscheinung des Höhenaufenthaltes ist die Steigerung des Erhaltungsumsatzes. »Bestimmt man die Größe des Energieumsatzes in verschiedenen Höhen,« sagt DURIG[1]), »so zeigt sich deutlich, daß in großer Höhe eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge eintritt, die in geringer Höhe bereits angedeutet ist. Diese Steigerung war auf dem Monte Rosa in der Stunde der Ankunft vorhanden und erst mit der Rückkehr ins Tal war sie, so wie sie gekommen war, plötzlich wieder verschwunden. Während eine Flamme in reichlicherer Sauerstoffatmosphäre lebhafter brennt, zeigt unser Körper das entgegengesetzte Verhalten. Reichlichere Sauerstoffzufuhr vermag seine Oxydationsprozesse nicht zu beleben, vermindertes Sauerstoffangebot steigert sie ...«

Es scheint, daß für das Zustandekommen dieses Effektes nicht die Luftverdünnung allein maßgebend ist. HASSELBALCH hat im Kopenhagener Finseninstitute ein pneumatisches Kabinett für längeren Aufenthalt eingerichtet, in dem eine Versuchsperson zwei Wochen bei einem verminderten Drucke von 455 mm zugebracht hat, ohne daß der O_2-Verbrauch merklich beeinflußt gewesen wäre[2]). Mag sein, daß die Bestrahlung und die durch sie entstehenden Hauterytheme dabei auch eine Rolle spielen. Anscheinend ist auch die Tätigkeit der Leber dabei erhöht. KESTNER hat in Davos bei Sonnenstrahlung nur im Sommer, nicht aber im Winter, eine Änderung des Energieumsatzes bemerkt[3]).

Die Fähigkeit, mechanische Arbeit zu leisten, erscheint im Hochgebirge wesentlich eingeschränkt; so fanden ZUNTZ und SCHUMBURG ihre maximale Arbeitsleistung auf dem Gipfel des Monte Rosa nur entsprechend einem Drittel derjenigen in Berlin. R. F. FUCHS fand, daß bei Hantelarbeit der Sauerstoffverbrauch in Höhen von 3000 m eine deutliche, aber nicht sehr große Zunahme zeigt; eine sehr beträchtliche Erhöhung machte sich aber in Höhen über 4000 m geltend; (allerdings ließ sich auch hier der Einfluß von Akklimatisation und Training sehr deutlich erkennen). Es wird so verständlich, warum bei der Mehrzahl der Bergsteiger die Bergkrankheit erst in Höhen über 4000 m sich bemerkbar macht[4]). Nicht ohne weiteres verständlich ist es allerdings, warum die Erscheinungen der Bergkrankheit in den Anden und im Himalaja meist erst in viel größeren Höhen (5000 bzw. 6000 m) auftreten, als in den europäischen Alpen. Offenbar kommt dabei eben doch noch außer der Luftverdünnung eine ganze Reihe anderer klimatischer Faktoren in Betracht.

Wie sehr beim Bergsteigen der Gaswechsel durch die Steigarbeit erhöht wird, habe ich bereits hervorzuheben Gelegenheit gehabt. Nach Beobachtungen der Zuntzschen Schule kann bereits beim Gange auf horizontalem Boden bei schneller Gangart der Gaswechsel verfünffacht werden. E. BREZINA, W. KOLMER und H. REICHEL[5]) fanden den Kalorienverbrauch pro Kilogramm und 1 m Bahn bei einer Steigung von etwa 10% verdoppelt, bei 18% vervierfacht, bei 28% versechsfacht und bei 42% verzehnfacht.

Recht interessant ist eine neue Beobachtung von R. E. MARK, der bei Hyperthyreoidisationsversuchen an Hunden auf dem Semmering bei Wien in einer

---

1) A. DURIG, Wiener klin. Wochenschr. Bd. 24, Nr. 18.

2) HASSELBALCH und LINHARDT, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 68, S. 265, 295.

3) Vgl. A. LÖWY, Höhenklima S. 36—37.

4) R. F. FUCHS und TH. DEIMLER, Sitzber. d. physik. med. Soc., Erlangen 1909, Bd. 41; Zentralbl. f. d. ges. Biol. Bd. 10, Nr. 708.

5) E. BREZINA, W. KOLMER und H. REICHEL, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 65, S. 16, 35.

Höhe von 1000 m eine dämpfende Wirkung der Höhe auf die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse festgestellt und auf eine Beeinflussung des autonomen Systems zurückgeführt hat[1]).

Stickstoffumsatz.

Auch der Eiweißstoffwechsel erscheint im Höhenklima verändert. In größeren Höhen (über 4000 m) ist eine Steigerung des Eiweißzerfalls, das Auftreten von Aminosäuren u. dgl. deutlich. Schon in mäßigen Höhen ist eine stärkere Säuerung des Harnes, der nicht immer eine gesteigerte Ammoniakausscheidung parallel gehen muß, auffallend[2]). Bestrahlung mit der natürlichen Höhensonne kann schon bei 1800 m zu einem gesteigerten Eiweißzerfall führen[3]). Bei Meerschweinchen, die im luftverdünnten Raume gehalten wurden, war nicht nur eine Erhöhung der N-Ausscheidung im Harne auffallend, sondern auch Erhöhung der Rest-N in Blut und Leber (— die letztere so stark, wie man sie sonst nur bei Phosphorvergiftung oder nach parenteraler Proteinkörperzufuhr findet —) als Ausdruck intravitaler Autolyse[4]). Auch das Auftreten einer Fettleber (s. o.) gehört zum Bilde.

Neben dem gesteigerten Energieumsatze tritt im Höhenklima zuweilen auch eine merklich gesteigerte Tendenz zum Stickstoffansatze zutage. Eine solche ist von JAQUET und von DURIG sowie von G. v. WENDT beobachtet worden und muß wohl im Sinne eines Eiweißansatzes gedeutet werden. Die Beobachtungen DURIGS über die Stickstoffverteilung im Harne ergaben, (im Gegensatze zu A. LÖWY, der Störungen des Eiweißstoffwechsels und Vermehrung der Aminosäuren im Harne beim Höhenaufenthalte annimmt), keinen Anhaltspunkt dafür, daß der Eiweißabbau im Höhenklima etwa anders erfolgt, als in der Ebene. G. v. WENDT[5]) kommt zu dem Resultate, daß die bei Stoffwechselversuchen in den Hochalpen oft beobachtete Stickstoffretention nicht etwa von einer Retention intermediärer Verbindungen, sondern von einer Neubildung lebender Substanz, in erster Linie wohl der Muskeln, herrühre. Es schließt dies keineswegs aus, daß die Bergkrankheit unter Umständen einen toxischen Eiweißzerfall mit sich bringen kann; doch wird man, wie ich vermute, eine abnorme Anhäufung von Ermüdungsprodukten, nicht aber das Höhenklima unmittelbar, dafür verantwortlich machen können. Auch läge es immerhin nahe, die von ZUNTZ und seinen Schülern im luftverdünnten Raume unter Umständen beobachteten Eiweißzerfalls- und Verfettungsvorgänge mit einer übergroßen Milchsäureanhäufung in den Geweben in Zusammenhang zu bringen.

Wir müssen uns noch mit der »Bergkrankheit« als solcher befassen. — In diesem Zusammenhange aber möchte ich Ihnen von der von J. BARCROFT[6]) geleiteten angloamerikanischen Andenexpedition[7]) einiges erzählen.

Barcrofts angloamerikanische Andenexpedition.

Diese schlug ihr Hauptquartier in den peruanischen Hochanden auf und zwar in dem Minenorte Cerro die Pasco, der in einer Höhe von 4360 m gelegen

[1]) R. E. MARK, Arch. f. exper. Pathol. 1926, Bd. 116, S. 334.
[2]) GYÖRGI, A. LÖWY.
[3]) PINCUSSEN.
[4]) W. LAUBENDER (Labor. von A Löwy, Davos), Schweizer med. Wochenschr. 1925, Bd. 55. S. 754.
[5]) G. v. WENDT, Skandin. Arch. f. Physiol. 1911, Bd. 24, S. 297.
[6]) J. BARCROFT, Atmungsfunktion des Blutes, Deutsche Ausg. J. Springer 1927 und zahlreiche frühere Publikationen.
[7]) Englische Teilnehmer: BARCROFT, DOGGART, MEAKINS; amerikanische Teilnehmer: BURGER, BOOK, FORBES, HARROP, REDFIELD.

ist. Dieser ist per Eisenbahn von dem am Ufer des stillen Ozeans nicht weit vom Lima gelegenen Hafenorte Callao aus zugänglich. Dabei erreicht die Hochbahn in einem Tunnel das Meeresniveau von fast 4900 Metern, also nahezu Montblanchöhe. Da nun diese ungeheuere Höhendifferenz durch eine nur etwa neunstündige Bahnfahrt ohne jegliche körperliche Anstrengung überwunden werden kann, liegt es auf der Hand, daß hier die Gelegenheit zu höchst interessanten physiologischen Beobachtungen gegeben war. Diese wurden durch das Entgegenkommen der peruanischen Eisenbahnverwaltung derart ermöglicht, daß ein Gepäckwagen in ein elektrisch beleuchtetes und heizbares Laboratorium umgewandelt wurde, das mit den Apparaten für Gasanalyse und physikalisch-chemische Messungen ausgestattet war.

Bergkrankheit.

Bei der Fahrt von der Meeresküste bis zu Montblanchöhe pflegen sich nun tatsächlich die akuten Formen der »Bergkrankheit«[1]), die dortzulande »Seroche« genannt wird, in klassischer Form zu entwickeln: Die Symptome beginnen jenseits 3000 m sich allmählich einzustellen: Kopfschmerzen, Schwindel und Kältegefühl, Übligkeiten und Erbrechen; (— es wird geschildert wie sich während der Eisenbahnfahrt allenthalben die Kupeefenster öffnen und wie überall Köpfe zum Vorscheine kommen, die den Dämonen der Bergeshöhen ihren Tribut zollen —); Pulsbeschleunigung und Herzklopfen, tiefe, beschleunigte Atmung[2]) tritt auf. Das Gesicht wird blaß; die Lippen und Nägel erscheinen zyanotisch.

Nach 2—8 Tagen pflegt das akute Stadium der Anden-Bergkrankheit dem chronischen Stadium derselben Platz zu machen, bis sich zu einem gewissen Grade, mehr oder weniger, eine Akklimatisation vollzieht. In diesem Stadium machen sich insbesondere folgende Erscheinungen bemerkbar: Unruhiger, seichter Schlaf und Zyanose, die direkt den Grad einer »Pflaumenfärbung« annehmen kann. Heute zweifelt wohl niemand mehr daran, daß Sauerstoffmangel, wie es schon PAUL BERT gewußt hat, im Mittelpunkte des ganzen Erscheinungskomplexes steht. Ist doch das Hämoglobin, das an der Küste zu etwa 95 % der theoretischen Aufnahmsfähigkeit mit Sauerstoff beladen ist, dort oben nur zu 81—91 % gesättigt und bei mäßiger Muskelarbeit sinkt diese Zahl weiter auf 76 % ab[3]). Als Begleiterscheinungen einer Zirkulationsstauung[4]) treten auch charakteristische »Trommelschlägelfinger« auf. Gewichtsverluste sind gewöhnlich. Im Vordergrunde der subjektiven Beschwerden aber steht eine hochgradige körperliche und geistige Ermüdbarkeit. Die Arbeitszeit dort droben kann nur kurz sein und muß von langen Ruhepausen unterbrochen werden. Es ist recht bezeichnend, daß etwa nach Abschluß einer geschäftlichen Buchbilanz sogleich Ferien an der Küste gemacht werden, und daß etwa eine finanzielle Entscheidung lieber einige hundert Meter tiefer getroffen wird. Doch würde man ein unrichtiges Bild bekommen, wenn man etwa meinen wollte, schwere Arbeitsleistungen wären dort droben nicht möglich. Gerade das Gegenteil ist der Fall. Die einheimischen Minenarbeiter und

---

[1]) **Literatur über die Bergkrankheit:** H. v. SCHRÖTTER, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 525—565. — A. LÖWY, Höhenklima 1927, S. 50—57. — A. DURIG, Vortr. Wissensch. Klub Wien 20. Februar 1927.

[2]) Am Mount-Everest sind Pulsbeschleunigungen bis 260 beobachtet worden. Die Atmung konnte, insbesondere beim Schlafen, einen richtigen Cheyne-Stoke-Typus annehmen.

[3]) Mittel: 82 % bei Eingeborenen und 85 % bei Europäern.

[4]) Auch Herzerweiterungen können in großen Höhen auftreten. BARCROFT und seine Mitarbeiter haben eingehende Beobachtungen über Pulszahl, Strömungsgeschwindigkeit und Beanspruchung des Herzens angestellt.

Lastträger, (die letzteren meist junge Burschen von 15—20 Jahren) sind tatsächlich außerordentlich leistungsfähig und vermögen Erzlasten von 50 Kilo über eine 70 m hinabreichende Treppe heraufzutragen; wobei sie allerdings ihre Leistungsfähigkeit durch das Kauen von Cocablättern zu steigern pflegen. Psychologisch interessant aber ist es, daß auch Mitglieder der Expedition sehr wohl imstande waren, aller Ermüdbarkeit zum Trotze gelegentlich den größten Teil einer Nacht durchzutanzen.

Es leitet uns dies zum Thema der Anpassung über. Wie stellen es die dauernden Bewohner dieser gewaltigen Höhen an, um sich schließlich doch bis zu einem gewissen Grade anzupassen? Es scheint, daß ihnen Mutter Natur da in verschiedener Art zu Hilfe kommt: Da wäre einmal die Polyzytämie. Während bekanntlich die Norm in der Tiefe für Männer 5 Millionen Erythrozyten pro Kubikmillimeter beträgt, scheint in Cerro de Pasco bei Eingeborenen 6—7 Millionen das gewöhnliche zu sein. Aber auch ein dort ansässiger anglosächsischer Ingenieur von herkulischem Körperbau und dunkelroter Gesichtsfarbe erfreute sich einer Erythrozytenzahl von 6800000. Daß geänderte Blutverteilung mit stark kontrahierter Milz eine Rolle zu spielen scheint, ist bereits gesagt worden. Bohr und Haldane haben auch an eine starke Sauerstoffsekretion seitens der Lungenalveolen gedacht. Doch dürfte diese Lehre jetzt allgemein verlassen sein. Wohl aber könnte man an eine stärkere Diffusion des Sauerstoffes durch die Wände der Lungenkapillaren denken. Ein größerer Thoraxumfang bei gleicher Rumpflänge trägt anscheinend den erhöhten Anforderungeu an die Respiration Rechnung — u. dgl. mehr!

Alles in allem sehen Sie, daß Freund Mephisto nicht so ganz unrecht hatte, als er Faust, der im Treiben der Walpurgisnacht zur Bergeshöhe zu dringen strebte und meinte: »Da muß sich manches Rätsel lösen«, erwiderte: »Doch manches Rätsel knüpft sich auch.« Von einer Fülle neuer Rätsel sehen wir uns hier in der Tat, wie so oft auf unserer Wanderschaft, auf Schritt und Tritt umgeben, für die erst die Zukunft eine Lösung finden wird. Jedenfalls aber müssen wir allen jenen Männern Dank wissen, denen ihr Wissensdurst die Kraft und Energie verliehen hat, dort droben auf eisiger, sturmumbrauster Bergeshöhe viele Wochen lang Kälte, Schlaflosigkeit, körperliches Unbehagen und Entbehrungen jeglicher Art zu ertragen und Tag für Tag zielbewußt und geduldig ihre mühselige und oft eintönige Forschungsarbeit zu verrichten.

LXXV. Vorlesung.

Das Fieber[1]).

Als Abschluß der Lehre vom Stoffwechsel möge die letzte Vorlesung der alten, dem denkenden Arzte sich täglich erneuernden Rätselfrage des Fiebers gewidmet sein; lassen Sie mich denn versuchen, Ihnen auseinanderzusetzen, welche Stellung die moderne Biochemie zu derselben einnimmt.

Eigentlich sollte ich damit beginnen, Ihnen eine Reihe von Definitionen über den Begriff des Fiebers säuberlich zu präsentieren. Doch erspare ich mir dies, weil ich der Meinung bin, daß jeder von Ihnen ungefähr weiß, was mit dem Worte gemeint ist und weil ich nie recht begriffen habe, warum sich die Gelehrten so oft mit der Sorge um Definitionen von Dingen das Leben schwer machen, deren eigentliches Wesen sie doch nicht scharf und klar zu umschreiben vermögen.

Gesamtumsatz.

Die naive Betrachtung eines Menschen, »durch dessen Adern das Fieber rast«, legt die Vermutung nahe, daß das »innere Feuer«, dessen sanft gemäßigte Wärme den Organismus unter normalen Verhältnissen vor Abkühlung bewahrt, zu wilder, verzehrender Glut angefacht sei. So wollen wir denn damit beginnen, uns klarzumachen, ob und inwieweit man berechtigt ist, eine Verstärkung der vitalen Verbrennungsvorgänge[2]) beim Fieber anzunehmen.

Die Annahme einer Steigerung der Verbrennungen im Fieber, welche die ältere Pathologie beherrscht hatte, ist zuerst durch SENATOR ins Wanken gebracht worden, der zu zeigen vermochte, daß bei künstlich infizierten fiebernden Tieren durchaus nicht unter allen Umständen mehr Sauerstoff aufgenommen und mehr Kohlensäure abgegeben zu werden braucht, als unter normalen Verhältnissen. Der wahre Sachverhalt ist insbesondere durch Untersuchungen, die FRIEDRICH KRAUS und A. LÖWY an fiebernden Menschen mit Hilfe der Zuntz-Geppertschen Methode ausgeführt haben klargestellt worden. Ihre Beobachtungen werden durch diejenigen von RIETHUS, STEYRER, GRAFE[3]) und ROLLY[4]), sowie durch die Tierversuch

---

[1]) **Zusammenfassende Darstellungen:** L. KREHL, Pathol. Physiol. 1918, 9. Aufl. S. 97—119. — E. GRAFE, Pathol. Physiol. d. Stoffw. J. F. Bergmann 1923, S. 363—389 — R. ISENSCHMID (Bern), Physiol. d. Wärmeregul. Bethe-Embdens Handb. d. Physiol. 1926, Bd. 4, S. 1—15. — H. FREUNDLICH (München), Pathol. u. Pharmakol. der Wärmeregulation, Ebenda S. 86—104.

[2]) **Literatur über den Gesamtumsatz im Fieber:** A. JAQUET, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 I, S. 548—553. — C. SPECK, Ebenda, S. 31—35. — FR. KRAUS, Noorden Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 614—630. — L. KREHL, Pathol. Physiol. 1907, 5. Aufl., S. 482—485. — A. LÖWY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 4 I, S. 199—21 242—243. — GR. LUSK, Ernährung und Stoffwechsel 1910, 2. Aufl., S. 287—293. — P. F. RICHTER, Ebenda 1910, Bd. 4 II, S. 105—112. — A. DURIG, Handwörterb. Naturwiss. 1913, Bd. 10. — P. E. RICHTER, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 527—53

[3]) E. GRAFE (med. Klinik, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 101, S. 20

[4]) F. ROLLY (med. Klinik, Leipzig), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 9

von MAY (an mit Schweinerotlauf infizierten Kaninchen) und von STÄHELIN (an mit Surra-Trypanosomen geimpften Hunden), ferner durch Beobachtungen über die Wärmestichhyperthermie ergänzt. Neuere langfristige kalorimetrische Versuche am Menschen, die von einer Reihe amerikanischer Forscher (FR. BENEDICT, CARPENTER, BARR, COLEMANN, DU BOIS) ausgeführt worden sind, lassen geringe Oxydationssteigerungen in den ersten Tagen des Fiebers nie ganz vermissen. Solche von 50 % sind nicht ungewöhnlich. Beim raschen Fieberanstiege der Malaria sind auch exorbitante Oxydationssteigerungen von 200 % beobachtet worden. Ist die Fieberhöhe aber einmal erreicht, so pflegt die Kurve allmählich abzusinken.

Alles in allem scheint nun die Sache so zu liegen, daß von einer Proportionalität zwischen Oxydationsvermehrung und Temperatursteigerung keine Rede ist, und daß erstere unter Umständen auch ganz fehlen kann. Im allgemeinen ist allerdings der Umsatz beim fiebernden Menschen in mäßigem Grade gesteigert. Doch wird man sich fragen müssen, ob diese Steigerung im Wesen des Fiebers gelegen und nicht vielmehr durch akzessorische Momente verursacht ist.

Einfluß erhöhter Muskeltätigkeit.

Als ein solches muß in erster Linie eine erhöhte Muskeltätigkeit in Betracht kommen. Diese nimmt bei den heftigen Muskelkontraktionen des Schüttelfrostes einen sehr hohen Grad an. Jedoch auch die Mehrleistung, wie sie sich aus allgemeiner motorischer Unruhe, sowie aus beschleunigter Herz- und Atmungsarbeit ergibt, ist keineswegs zu unterschätzen.

Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselvorgänge mit der Temperatur.

Als ein zweites wesentliches Moment muß aber die für chemische Vorgänge jeder Art, sie mögen sich innerhalb oder außerhalb des Organismus vollziehen, geltende Regel namhaft gemacht werden, derzufolge jede Temperaturerhöhung mit einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit einhergeht; und zwar beobachtet man nach VAN T' HOFF bei einer Erhöhung der Temperatur um 10° eine Verdoppelung oder Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit. Diese Reaktionsgeschwindigkeitstemperaturregel (RGT-Regel, wie man sie nennt)[1]) trifft für eine sehr große Zahl biologischer Vorgänge zu. So z. B. ist dieselbe für die Assimilation und und Abgabe von Kohlensäure durch Pflanzen, die Sprossung der Hefe, die Zellteilung befruchteter Frosch- und Seeigeleier, die Frequenz der pulsierenden Vakuole von Infusorien, den Herzschlag von Kalt- und Warmblütern, die rhythmischen Bewegungen des Froschösophagus und des Dünndarmes und für die Fortpflanzung des Erregungsvorganges im Nerven nachgewiesen worden[2]). Selbstverständlicherweise gilt die Regel nur bis zu jener Temperaturgrenze (etwa 40°), wo sich die beginnende Eiweißgerinnung noch nicht störend geltend macht.

Die Abhängigkeit des Gaswechsels von der Temperatur ist für Kaltblüter bereits von PFLÜGER erkannt worden. Auch beim Warmblüter, bei dem unter normalen Verhältnissen der Einfluß der Umgebungstemperatur durch regulatorische Vorgänge maskiert wird, tritt ein solcher deutlich zutage, wenn die letzteren durch Rückenmarksdurchschneidung oder Kurarevergiftung teilweise ausgeschaltet werden. Zwar ist, wie schon früher erwähnt, der Erhaltungsumsatz der Tropenbewohner weder größer noch kleiner als derjenige der Bewohner gemäßigter Zonen, doch

[1]) Vgl. A. KANITZ, R. O. HERZOG, R. ABEGG, Zeitschr. f. Elektrochem. S. 1905—1907.
[2]) **Literatur:** K. SPIRO, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 2 I, S. 4.

bleibt dabei ja auch die Körpertemperatur konstant; dagegen ist bei der Einwirkung heißer Bäder, (auch Heißluft- und Glühlichtbäder), durch welche die Körpertemperatur auf 38—39 ½° erhöht worden ist, immerhin eine sehr merkliche, zuweilen sogar eine sehr bedeutende Umsatzsteigerung erzielt worden[1]. Bei einem Individuum, das an Ichthyosis (Fischschuppenkrankheit) litt, bei welcher Affektion die Wasserabgabe durch die Schweißdrüsen und damit auch die Wärmeregulation wesentlich beeinträchtigt erscheint, konnte durch den einfachen Aufenthalt in einem gut geheizten Zimmer, trotzdem die Körpertemperatur 39° nie überstieg, eine Umsatzsteigerung bis auf das Doppelte der Norm erzielt werden.

Es erscheint also durchaus plausibel, daß, wenn die Körpertemperatur aus irgendeinem Grunde erhöht wird, diese Temperaturerhöhung als solche den Umsatz in die Höhe treibt. FRIEDRICH KRAUS[2] sprach sich dahin aus, daß, wenn man von den gefundenen Bruttowerten des Sauerstoffverbrauches fiebernder Menschen den auf grob sichtbare Muskelbewegungen entfallenden Betrag und außerdem noch die Steigerung, welche auf Rechnung der Steigerung der Fieberwärme selbst entfällt, abzieht, ein durchschnittlich nicht sehr bedeutender Nettowert übrigbleibt. Eine Erhöhung der Verbrennungsprozesse kann sicherlich nicht die Ursache des Fiebers sein, ja man wird eine solche nicht einmal den charakteristischen Eigenschaften des Fiebers zuzählen dürfen und wird wohl zu beachten haben, daß angestrengte Muskelarbeit, trotzdem sie den Gaswechsel um ein Mehrfaches erhöht, die Eigenwärme des gesunden Körpers normal läßt.

Sparsamkeit des chronisch-fiebernden Organismus.

Es wäre übrigens gänzlich verfehlt, anzunehmen, daß der fiebernde Organismus mit seinem Materiale etwa besonders verschwenderisch umgeht. Gerade das Gegenteil davon scheint in Wirklichkeit der Fall zu sein. Wenigstens hat C. v. NOORDEN beim Spätstadium sehr langsam ausklingender Fälle von Typhus sowie bei der Lungenphthise mehrfach die Beobachtung gemacht, daß die Körperzellen chronisch fiebernder Menschen mit einem Verbrauche von 20—25 Kalorien pro Kilo Körpergewicht recht sparsam zu arbeiten vermögen. Es wird so verständlich, wieso chronisch Fiebernde, nachdem sie anfangs stark an Körpergewicht abgenommen haben, späterhin, trotz auffallend geringer Nahrungsaufnahme, auf lange Zeit hinaus ihr Körpergewicht annähernd konstant erhalten können[3].

Respiratorischer Quotient.

Über das Verhalten des respiratorischen Quotienten im Fieber gehen die Ansichten der Autoren etwas auseinander, indem manche derselben der Meinung sind, er sei nicht niedriger als in der Norm[4], während andere eine Erniedrigung annehmen[5]; bei Typhus und bei fieberhafter Tuberkulose sind Werte von 0,7—0,6 beobachtet worden. Man ist wohl berechtigt, den Fieberstoffwechsel dem Hungerstoffwechsel

[1] Beobachtungen von W. WINTERNITZ und O. POSPISCHIL, H. WINTERNITZ, H. SALOMON, LINSER und SCHMIDT: **Literatur:** A. LÖWY, l. c. S. 212—214. — Nach Versuchen von H. MURSCHHAUSER [(Klinik Schloßmann, Düsseldorf), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 79, S. 301] braucht eine langdauernde Einwirkung von Außentemperaturen von + 5° einerseits, + 35° andererseits keine wesentliche Änderung des Stoffwechsels zu bewirken, vorausgesetzt, daß sich die Körpertemperatur dabei nicht ändert. Vgl. auch: J. IGNATIUS, L. LUND und O. WÄRRI (Helsingfors), Skandin. Arch. 1908, Bd. 20, S. 226.

[2] FR. KRAUS, l. c. S. 628.

[3] Vgl. FR. KRAUS, l. c. S. 629.

[4] Vgl. ROLLY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 93 und frühere Arbeiten.

[5] P. F. RICHTER, l. c. S. 109—111. — Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 532.

an die Seite zu stellen, bei dem sich (nach ZUNTZ) auch der Quotient auf niedere Werte einstellt; bestreitet doch in beiden Fällen der Organismus seinen Energiebedarf auf die Dauer hauptsächlich auf Kosten des Vorratsfettes.

Reduktionsvermögen der Gewebe.

Daß von Versuchen, das Reduktionsvermögen der Gewebe fiebernder Individuen nach der Entfärbung von Methylenblau u. dgl. zu bewerten, wenig zu erwarten ist, ergibt sich schon aus dem, was ich Ihnen bei früherer Gelegenheit über das Wesen derartiger Vorgänge mitgeteilt habe. Auch hat ein Autor[1]) bei künstlichem Fieber ein gesteigertes, ein anderer[2]) aber ein vermindertes Reduktionsvermögen beobachtet. Ich halte die ganze Fragestellung für eine wenig glückliche, die nur zu Scheinergebnissen führt und über die vitalen Vorgänge keine Aufschlüsse zu geben vermag.

Verminderte Wärmeabgabe[3]).

KREHL und SOETBEER[4]) fanden, daß bei Fröschen, die sie mit pathogenen Mikroorganismen geimpft hatten, die Wärmeproduktion mit dem Fieber wuchs; sie nehmen an, »daß bei Tieren, bei welchen der Einfluß des Nervensystems auf die Wärmeproduktion im Muskel sicher ausgeschlossen ist, unter dem Einflusse der Infektion eine erhebliche Steigerung der Wärmeproduktion eintritt«. Man wird also annehmen müssen, daß unter Umständen beim Fieber die Wärmeproduktion immerhin gesteigert sein kann. Doch ist auch KREHL auf Grund seiner ausgedehnten, gemeinsam mit MATTHES ausgeführten, Untersuchungen[5]) zu der Anschauung gelangt, daß, gleichviel, ob die Oxydationen im Organismus beim Fieber gesteigert sein mögen oder nicht, der vornehmliche Grund der Temperatursteigerung nicht in einer vermehrten Wärmebildung, sondern in einer verminderten Wärmeabgabe gelegen ist. Dagegen ergaben allerdings Untersuchungen aus dem Laboratorium von Graham Lusk[6]) daß z. B. beim Malariaanfalle das Fieber durch vermehrte Wärmebildung, nicht aber durch verminderte Wärmeabgabe bedingt sei. Es scheint dies aber nicht die Regel beim Fieber überhaupt zu sein.

Die modernen Forschungsergebnisse leiten uns also zu demselben Ergebnisse hin, zu dem seinerzeit TRAUBE auf Grund seiner berühmten Untersuchungen gelangt ist, indem er die wesentlichste Ursache des Fiebers im allgemeinen nicht in der vermehrten Wärmebildung, sondern in einer Störung der Wärmeabgabe erblickt hat. Er bezog das Fieber auf eine krampfhafte Zusammenziehung peripherer Gefäße, welche die normale Wärmeabgabe an der Körperoberfläche verhindert. Es sei daran erinnert, daß, wenn ein gesunder Mensch in ein kaltes Bad steigt, eine Kontraktion der peripheren Arterien einen vorübergehenden Anstieg der Körpertemperatur zur Folge haben kann; nach Verlassen des Bades

---

1) C. A. HERTER, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Vol. 12, p. 457.

2) V. SCHLÄPFER, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 8, S. 181.

3) Von der gesamten Wärmeabgabe eines hungernden Individuums (= 1920 Kalorien) entfallen nach Untersuchungen von FRANCIS BENEDICT und MILNER (vgl. Abderhaldens Lehrb., 3. Aufl., S. 1491)

auf Leitung und Strahlung	74,6 %
„ Erwärmung der eingeatmeten Luft	2,3 „
„ Harn und Kot	1,1 „
„ Wasserverdunstung in den Atmungswegen	9,6 „
„ „ von der Haut aus	12,4 „
	100 %

4) L. KREHL und F. SOETBEER, Arch. f. exper. Pathol. 1897, Bd. 40, S. 275.

5) L. KREHL und M. MATTHES, Arch. f. exper. Pathol. 1897, Bd. 38, S. 284.

6) BARR and DU BOIS, Arch. of intern. med. 1918, Vol. 21. — CORNELL Univers. med. Bulletin 1920, Vol. 9.

strömt dann das Blut wieder in reichem Maße nach der Oberfläche und die Haut rötet sich. Im Schüttelfroste erscheint die Haut infolge Kontraktion der Gefäße blutleer und es wird infolge starker Reizung der kälteempfindenden Nervenendigungen in der Haut die Wärmeproduktion in den Muskeln reflektorisch erhöht. Eine Herabsetzuug des Kältereizes durch warmes Einhüllen des Körpers wird auch die Wärmeproduktion herabsetzen können.

Eiweißzerfall. Wenn wir nunmehr in der Betrachtung der Stoffwechselvorgänge beim Fieber fortschreiten, gelangen wir zunächst zum Probleme des febrilen Eiweißzerfalles[1]).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Fieber mit einem hochgradigen Eiweißzerfalle, der sich in einer vermehrten Harnstoffausscheidung kundgibt, einhergehen kann. Häufig tritt dieselbe erst zu einem Zeitpunkte in Erscheinung, wo das Fieber bereits abgefallen ist. So hat z. B. NAUNYN bei einem Falle von Typhus exanthematicus am 10. Fiebertage eine Harnstoffausscheidung von nur 10 g, am 14. Tage dagegen bei bereits normaler Temperatur eine solche von 90 g beobachtet. Es ist nicht ganz leicht, eine derartige »epikritische Stickstoffausscheidung« richtig zu deuten. Daß die Ausscheidung des fertig gebildeten Harnstoffes verzögert sei, ist nicht anzunehmen; NAUNYN hat sich davon überzeugt, daß von einer Harnstoffanhäufung in den Organen fiebernder Individuen keine Rede ist, und daß auch der fiebernde Organismus den sehr harnfähigen Harnstoff, wenn er künstlich in Zirkulation gebracht wird, mit Leichtigkeit auszuscheiden vermag. Viel plausibler erscheint es dagegen, daß die fieberhafte Erkrankung zu einer Degeneration von Organteilen zu führen vermag, (wie eine solche ja in der parenchymatösen Degeneration der drüsigen Organe und wachsigen Entartung der Muskeln morphologisch zum Ausdrucke kommt), und daß eine allmähliche Elimination von unbrauchbar gewordenen Gewebsbestandteilen die epikritische Stickstoffausscheidung verschuldet. Der Eiweißzerfall bei fieberhaften Erkrankungen kann unter Umständen eine ganz exorbitante Höhe erreichen. So ist z. B. nach FRIEDRICH KRAUS[2]) bei der Pneumonie eine Mehrausscheidung von Stickstoff, welche einem halben Kilo Muskelfleisch pro Tag entspricht, nichts ganz Ungewöhnliches. FRIEDRICH MÜLLER hat über einen Fall von Bauchtyphus berichtet, bei dem der Patient im Laufe einer Woche soviel Stickstoff verlor, als einem Zerfalle von 360 g Muskeln pro Tag entspricht.

Es fragt sich nun, wie dieser vermehrte Eiweißzerfall zu deuten sei. Der naheliegende Gedanke, daß die Hyperthermie als solche den Eiweißzerfall ausschließlich verursacht, muß zurückgewiesen werden. NAUNYN vermochte Kaninchen zwei Wochen lang künstlich derart zu überhitzen, daß ihre Körpertemperatur durchschnittlich mehr als 41° betrug und dennoch war in ihren Organen von parenchymatöser oder fettiger Degeneration nichts zu bemerken. Beim Menschen verhält sich nach LINSER und SCHMIDT die Sache bei künstlicher Erhitzung so, daß, solange die Tem-

[1]) **Literatur über den Eiweißumsatz im Fieber:** C. SPECK, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 II, S. 27—30. — F. KRAUS, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 590—610. — L. KREHL, Pathologische Physiologie 1907, V. Aufl., S. 491—495. — GRAHAM LUSK, Ernährung und Stoffwechsel 1910, S. 285—288. 294—302. — P. F. RICHTER. Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 534—542. — E. GRAFE, Pathol. Physiol. 1923, S. 376—384.

[2]) l. c. S. 596.

peratur unter 39° bleibt, von einer vermehrten Stickstoffausscheidung nichts zu bemerken ist, daß eine solche aber in Erscheinung tritt, sobald die Temperatur 40° übersteigt. Dagegen steht der Eiweißzerfall zu der Höhe des Fiebers sicherlich in gar keinem bestimmten Verhältnisse. Schon SENATOR hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn man bei Malaria die Temperatur durch Chinin künstlich niedrig hält, der Eiweißzerfall nicht vermindert sein muß. DEUCHER sah umgekehrt, daß beim Typhus verschiedene Antipyretica den Stickstoffverlust unabhängig von der Temperaturerniedrigung herabzusetzen vermochten[1]. Bei der Sepsis kann trotz niedrigen Fiebers ein hochgradiger Eiweißzerfall bemerkbar werden. Die Hyperthermie allein kann also die Mehrausscheidung von Stickstoff im Fieber sicherlich nicht erklären.

Ebensowenig kann natürlich die Resorption entzündlicher Exsudate eine ausreichende Erklärung abgeben. Es ist nicht uninteressant, daß bei schilddrüsenlosen Tieren, bei denen ja das Tempo der Stoffwechselvorgänge erheblich verzögert ist, ein gesteigerter Eiweißzerfall im Fieber vermißt worden ist[2].

Ein sehr wesentlicher Faktor ist sicherlich der bei infektiösen Erkrankungen sich vollziehende toxogene Eiweißzerfall, der mit einer Schädigung von Gewebszellen durch Krankheitsgifte zusammenhängt. Doch wird auch diese Erklärung nicht für alle Fälle genügen; so z. B. versagt sie beim Eiweißzerfalle, der mit dem Wärmestiche (Einstich in das Corpus striatum) einhergeht.

Daß man einen vermehrten Eiweißzerfall nicht, wie dies mitunter geschehen ist, mit einer Oxydationsvermehrung zusammenwerfen darf, liegt auf der Hand. Kann doch auch eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge infolge Sauerstoffmangels zu einem vermehrten Eiweißzerfalle führen.

Unterdrückung des febrilen Eiweißzerfalles durch kohlehydratreiche Ernährung.

Manche Autoren haben beim febrilen Eiweißzerfalle die Inanition gepaart mit einem raschen Glykogenschwund in den Vordergrund rücken wollen. So fand F. VOIT, daß sich der Eiweißzerfall nach Überhitzung durch reichliche Zufuhr stickstofffreier Nahrung stark herunterdrücken läßt und MAY konnte durch Einspritzung von Zuckerlösungen die Stickstoffausscheidung bei Fiebertieren noch stärker vermindern, als bei Hungertieren. v. LEYDEN und KLEMPERER[3] haben den Versuch gemacht, den Gewebszerfall fiebernder Menschen durch reichliche Ernährung zu beseitigen und darauf hingewiesen, daß zwei Liter Milch mit einem Zusatze von 10% Milchzucker bei einem Kaloriengehalte von mehr als 2000 den täglichen Nahrungsbedarf eines bettlägerigen Menschen annähernd zu decken vermögen. SCHAFFER[4] vermochte einen Typhuskranken durch eine eiweißarme, aber kohlehydratreiche (aus Milch, Milchzucker, Rahm, Eiern und Arrowroot bestehende) Kost annähernd im Stickstoffgleichgewichte zu halten. Versuche ähnlicher Art sind auf der Heidelberger medizinischen Klinik von GRAFE[5] ausgeführt worden, der mit einer Nahrungszufuhr von 50 Kalorien pro Kilo bei fiebernden Menschen annäherndes Stickstoffgleichgewicht erzielt hat, daher die Annahme eines toxogenen Eiweißzerfalles für überflüssig erachtet. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß man den febrilen Eiweißzerfall durch zweckmäßig gewählte Nahrungszufuhr wesentlich einzuschränken vermag.

---

[1] P. DEUCHER (Klinik Sahli, Bern), Zeitschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 57, S. 429.
[2] MANSFELD und ERNST, Pflügers Arch. 1915, Bd. 161.
[3] v. LEYDEN und KLEMPERER, v. Leydens Handb. d. Ernährung 1904, Bd. 2, S. 345.
[4] P. A. SCHAFFER (Cornell med. College, New York), Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1908, Vol. 51, p. 974.
[5] E. GRAFE (med. Klin., Heidelberg), Vortr. auf d. Karlsruher Naturforscher-Vers. 1911, ref. Zentralbl. f. d. ges. Biol. Bd. 13, Nr. 932.

Versuche aus Friedrich Müllers Klinik[1]) in München haben gezeigt, daß man bei Gesunden durch eine äußerst N-arme, aber an Kohlehydraten überreiche Nahrung die N-Ausscheidung auf 2,5—3 g pro Tag zurückzudrängen vermochte. Selbst eine Wanderung um den ganzen Starnberger See herum in 10 Stunden vermochte keine Steigerung der N-Ausscheidung herbeizuführen. Bei Fiebernden dagegen gelang es nicht, den gesteigerten Eiweißzerfall ganz aufzuheben, auch wenn man noch so reichliche Kohlehydratnahrung verabreichte.

Ein sehr wesentliches Moment (auf das die Aufmerksamkeit insbesondere durch GRAFE, FREUND und ISENSCHMIDT hingelenkt worden ist) erscheint die zentrale Regulierung des Eiweißstoffwechsels. Faktoren, welche diese schwer schädigen, wie Halsmarkdurchschneidung oder Narcotica und Antipyretica in sehr großen Dosen, bewirken ein Hinaufschnellen des Eiweißzerfalles. Es liegt nun sicherlich sehr nahe, daraus für die Fieberpathologie die logische Nutzanwendung zu ziehen und eine Schädigung dieses Mechanismus in den Vordergrund zu rücken.

Man dürfte der Wahrheit vielleicht am nächsten kommen, wenn man annimmt, daß der Eiweißzerfall im Fieber durch ein Zusammenwirken der verschiedenen vorerwähnten Faktoren verursacht ist, von denen der eine oder der andere je nach Umständen mehr in den Vordergrund rücken kann.

Ausscheidung N-haltiger Stoffwechselendprodukte.

Angesichts des weitgehenden Eiweißzerfalles, der sich im Fieber vollziehen kann, ist es nicht verwunderlich, daß auch die Ausscheidung stickstoffhaltiger Endprodukte des Stoffwechsels gewisse Anomalien aufweisen mag[2]). Nach dem, was ich Ihnen bei früheren Gelegenheiten über den »endogenen« Zellstoffwechsel mitgeteilt habe, ist es sehr begreiflich, daß man unter Umständen im Fieber im Zusammenhange mit dem vermehrten Eiweißzerfalle eine merkliche Vermehrung in der Ausscheidung der Harnsäure, sowie des Kreatinins (bzw. der Summe von Kreatin + Kreatinin)[3]) wahrgenommen hat, und daß man zuweilen gewisse Schlackenstoffe des Eiweißstoffwechsels, (also Produkte einer unvollständigen Eiweißzersetzung), in vermehrter Menge im Harne auftreten sah. Das von KREHL und MATHES beobachtete häufige Auftreten von Albumosen im Harne fiebernder Individuen ist ebenso hierher zu zählen, wie die vieldiskutierte Verschiebung der Relation des Kohlenstoffes zum Stickstoffe im Harne[4]). Man wird schwerlich fehlgehen, wenn man annimmt, daß bei der letzteren die Oxyproteinsäuren wesentlich beteiligt sind, also hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, welche jedoch nicht mehr die typischen Eiweißreaktionen geben. Die Unsicherheit auf diesem Gebiete rührt vor allem davon her, daß wir leider zur Zeit über keine exakte Methode zur Bestimmung der Oxyproteinsäuren im Harne verfügen. Im Zusammenhange damit erscheint auch die Diazoreaktion im Harne Fiebernder in einem neuen Lichte. (Man findet dieselbe namentlich regelmäßig bei Typhus abdominalis und exanthematicus, bei vorgeschrittener Phthise, Masern, sowie bei Puerperalfieber und septischen Prozessen verschiedener Art, bei schweren Fällen von Pneumonie, Scharlach und Erysipel)[5]). Man hat gegenwärtig allen Grund, anzunehmen (s. o. S. 115—117), daß die Diazoreaktion an eine der Oxyproteinsäuren geknüpft ist und zwar an eine solche, welche einem darin enthaltenen zyklischen, aus dem Eiweißmoleküle stammenden Komplexe, (anscheinend dem Histidin), ihren chromogenen Charakter verdankt und welche als die Muttersubstanz des normalen gelben Harnfarbstoffes, des Urochroms, gelten darf.

---

[1]) R. A. KOCHER (II. Mediz. Klinik, München), Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115, S. 82.

[2]) Vgl. die **Literatur:** P. F. RICHTER, l. c. S. 119—123.

[3]) Vgl. auch: V. C. MYERS und G. O. VOLOVIČ, Amer. Journ. of Physiol. 1912, Vol. 29, Proc. Amer. Physiol. Soc. XVIII. — Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14, p. 289; ferner: M. BÜRGER, Zeitschr. f. exper. Med. 1921, Bd. 19.

[4]) Angaben von A. LÖWY, SCHOLZ, MAY, ROLLY, MAGNUS-ALSLEBEN u. a.

[5]) Vgl. FR. KRAUS, l. c. S. 660—662.

Azidose und Fettzerfall.

Man findet zuweilen bei Untersuchung des Harnes Fiebernder die Menge des Ammoniaks im Verhältnisse zum Harnstoffe etwas vermehrt. Es ist dies ein Ausdruck einer Azidose mäßigen Grades, auf die man zuerst durch v. JAKSCH aufmerksam geworden ist und die man später vielfach studiert hat[1]). Dieselbe erreicht bei weitem nicht jene Grade, wie etwa beim Diabetes; auch läßt sich im Blute, wie P. FRÄNKEL im Laboratorium von Friedrich Kraus mit Hilfe der Methode der elektrischen Konzentrationsketten festgestellt hat, nicht etwa eine Verschiebung der H-Ionenazidität feststellen; verfügt doch der Organismus über Mittel, so lange die Säureüberflutung nicht allzu hohe Grade erreicht, seine Säfte neutral zu erhalten. Nach dem heutigen Stande des Wissens werden wir die vermehrte Bildung der Azetonkörper (β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton) im Fieber auf einen gesteigerten Fettzerfall beziehen, der ja durch die Abmagerung nach längerem Fieber so anschaulich gemacht wird, daß jeder weitere Beweis für einen solchen überflüssig erscheint. Wenn z. B. BLUMENTHAL bei Streptokokkeninfektionen eine hochgradigere Azetonurie bemerkt hat, als bei anderen fieberhaften Krankheiten oder wenn BOTTAZZI bei der Diphtherie die Kurve der Azetonkörper unter dem Einflusse des Heilserums absinken sah, so wird man dies, wie ich glaube, mit Variationen der Intensität des Fettzerfalles in Zusammenhang bringen dürfen.

Bei Hunden mit Trypanosomeninfektion wurde von STÄHELIN neben einem erhöhten Eiweißzerfall auch ein hochgradig vermehrter Fettzerfall beobachtet. — Es ist neuerdings sogar die Meinung vertreten worden, daß dort, wo im Fieber eine Stoffwechselsteigerung zu bemerken ist, diese auf Fettverbrennung zu beziehen sei und daß ein im Tuber cinereum gelegenes Wärmezentrum mit der Regelung der Fettverbrennung zusammenhänge[2]).

Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber.

Eine große Zahl von Untersuchungen hat die Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber zum Gegenstande gehabt. Wenngleich die Untersuchungen über den Blutzuckergehalt unterkühlter, überhitzter und fiebernder Tiere, soweit ich sehe, keine einfache Deutung zulassen[3]), hat man nicht den mindesten Grund, daran zu zweifeln, daß die Kohlehydratzersetzung in den Organen und insbesondere auch in der Leber bei den Vorgängen der Wärmebildung im Organismus sehr wesentlich beteiligt ist und (wie u. a. aus CAVAZZANIS Beobachtungen hervorgeht) regulatorischen Einflüssen von Seiten des Nervensystems unterliegt. Es wird dies in sehr anschaulicher Weise durch Beobachtungen von DUBOIS sowie von E. WEINLAND[4]) illustriert, denenzufolge bei dem aus dem Winterschlafe erwachenden Murmeltiere der Glykogenvorrat innerhalb weniger Stunden auf die Hälfte absinkt, während gleichzeitig die Temperatur ansteigt.

HIRSCH und ROLLY haben gemeint, daß zwar nicht das infektiöse Fieber, wohl aber die Wärmestichhyperthermie bei glykogenfreien Tieren ausbleibe. Da es

---

[1]) Vgl. die **Literatur:** FR. KRAUS, l. c. 1906, S. 656—660. — P. F. RICHTER, l. c. 1910, S. 123—125, 133—136.

[2]) W. RAAB (Labor. von Biedl, Prag), Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Bd. 53, S. 317.

[3]) G. EMBDEN, H. LÜTHJE und E. LIEFMANN, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 265. — H. SENATOR, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 67, S. 253. — R. LÉPINE und BOULUD, C. R. soc. de biol. 1910, Vol. 69, p. 379. — A. HOLLINGER (Klin. Lüthje, Frankfurt a. M.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 217.

[4]) R. DUBOIS, Physiol. de la Marmotte 1896. — E. WEINLAND und M. RIEHL (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 50, S. 75.

sich aber inzwischen durch die Untersuchungen von SENATOR und P. F. RICHTER herausgestellt hat, daß auch bei Tieren, die durch Kombination von Hunger und Strychninvergiftung praktisch glykogenfrei gemacht worden waren, der Wärmestich, wenn auch im abgeschwächten Maße, wirksam bleibt, kann ich es mir ersparen, auf die Deutungen, die den ersterwähnten Versuchen zuteil geworden sind, einzugehen. Sicherlich ist keine Form von Hyperthermie an eine größere Glykogenanhäufung in den Organen unbedingt gebunden[1]).

Man beobachtet ja sicherlich oft, gleichzeitig mit dem Ansteigen der Temperatur, einen Anstieg des Blutzuckers[2]). Umgekehrt sieht man unter Insulinwirkung, welches ja den Blutzucker herunterdrückt, oft künstliches Fieber absinken[3]). Das ist alles schön und gut! Aber es geht doch nicht an, den ganzen Wärmeregulierungsvorgang vom Blutzuckerniveau abhängig machen zu wollen[4]). Wenn es im Schüttelfroste zu einem erheblichen Anstiege des respiratorischen Quotienten kommt, so hängt dies sehr wahrscheinlich mit dem gesteigerten Glykogenverbrauch in den zitternden Muskeln zusammen. Und wenn ein Mensch in einem kalten Bade fröstelt und zittert, so gilt Ähnliches[5]).

Trotzdem kann ich mich nur der Meinung P. F. RICHTERS anschließen, derzufolge die abnorme Ausschüttung des Glykogens im Fieber nicht die Ursache, sondern die Folge des Fiebers sei.

Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas.

Man hat fleißig nach einer charakteristischen Blutveränderung im Fieber gefahndet. Dabei sind, soviel ich sehe, zwei Dinge zutage getreten: eine Vermehrung des Globulins und eine solche des Fibrinogens im Verhältnis zu den anderen Eiweißkörpern des Blutes (vgl. Bd. 1, Vorl. 12, S. 145 und 13, S. 162). Die von einer Reihe von Autoren[6]) beobachtete Globulinvermehrung ist eine Eigentümlichkeit von Inanitionszuständen verschiedener Art, während die Fibrinogenvermehrung nach TH. PFEIFFER besonders bei solchen Infektionen in Erscheinung zu treten pflegt, welche durch Pneumokokken und Streptokokken hervorgerufen sind. Sie scheint nach P. TH. MÜLLER mit einer Fibrinogenanreicherung lymphadenoider Gewebe, insbesondere des Knochenmarkes, Hand in Hand zu gehen. Es liegt sicherlich nahe, daran zu denken, daß die »Hyperinose« oder Vermehrung des Fibrinogengehaltes des Blutes, welche die »Crusta phlogistica« (jenes schon den alten Ärzten so wohl bekannte Gerinnungsphänomen) hervorruft, mit einer gesteigerten Fibrinogenproduktion im Knochenmarke zusammenhängen könnte.

Wasserökonomie im Fieber.

Seit den Untersuchungen LEYDENS hat die Annahme einer Wasserretention im Fieber in der Pathologie dieses letzteren eine große Rolle gespielt. Nun ist ja eine derartige Wasserretention sicherlich nichts, was für das Fieber wirklich charakteristisch ist. Haben doch z. B. SCHWENKENBECHER und INAGAKI[7]) in der Krehlschen Klinik festgestellt, daß bei Typhuskranken der Wasserverlust die durchschnittliche Einnahme über-

---

1) **Literatur über die Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zum Fieber:** FR. KRAUS, l. c. 1906, S. 630—634. — A. MAGNUS-LEVY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 4 I, S. 363—364. — I. WOHLGEMUTH, Ebenda 1910, Bd. 3 I, S. 173—174. — P. F. RICHTER, Ebenda 1910, Bd. 4 II, S. 125—128.

2) ROLLY und OPPERMANN, Biochem. Zeitschr, 1913, Bd. 48. S. 200.

3) Beobachtungen von ROSENTHAL und LICHT, CITRON u. a. am Fieber nach Wärmestich, Trypanosomeninfektion, β-Tetrahydronaphthylamin.

4) H. FREUND und MARCHAND, Arch. f. exp. Path. 1913, Bd. 73.

5) Nach GRAHAM LUSK.

6) JOACHIM, LANGSTEIN und MAYER, MOLL, CAVAZZUOLI; **Literatur:** FR. KRAUS, l. c S. 611—613 und P. F. RICHTER, l. c. S. 137.

7) SCHWENKENBECHER und INAGAKI (Med. Klinik von Krehl, Straßburg), Arch. f. exp. Path. 1906, Bd. 54, S. 168.

treffen kann. Immerhin scheint aber doch bei vielen Infektionskrankheiten eine gewisse Tendenz zur Wasserretention zu bestehen. Untersuchungen, welche in Rudolf Gottliebs Laboratorium über die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß bei intravenöser Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung bei Hunden alle Weichteile an Wasser zunehmen und zwar in höherem Grade als das Blut. Die größte Bedeutung als Wasserdepots muß den Muskeln zuerkannt werden; dieselben nehmen etwa $^2/_3$ des in den Geweben deponierten Wassers auf; d. i. mehr, als ihrer prozentischen Menge im Körper entspricht. Etwa $^1/_6$ des aufgenommenen Wassers findet sich in der Haut und nur wenig davon in den Eingeweiden[1]. Jedenfalls wird man also etwa im Fieber retiniertes Wasser nicht im Blute, sondern in den Geweben zu suchen haben. Schwenkenbecher und Inagaki[2] fanden bei ihren Untersuchungen über den Wassergehalt der Gewebe von an fieberhaften Affektionen gestorbenen Individuen den Wassergehalt der Gewebe im Verhältnisse zu ihrer Trockensubstanz relativ vermehrt. »Warum nun diese relative Wasserbereicherung des Körpers«, sagt Krehl[3], »nicht wieder ausgeglichen wird, während doch sonst selbst eine reichliche Flüssigkeitszufuhr (3—4 l und mehr) ohne weiteres wieder eliminiert wird, das läßt sich vorderhand nicht sagen. Nur soviel ist zu vermuten, daß die Wasservermehrung vorwiegend die Organzellen betrifft und das überschüssige Wasser gar nicht in die Lymphe und den Blutkreislauf eintritt. Es nimmt also unter dem Einflusse mancher Infektionskrankheiten das Imbibitionsvermögen der Zellen zu.« Dieses Moment scheint nun allerdings bedeutsamer zu sein, als andere Faktoren, welche für die Wasserretention etwa verantwortlich gemacht worden sind, wie z. B. eine verminderte oder zum mindesten nicht vermehrte Wasserabgabe durch die Haut[4] (wenngleich wir wissen, daß beim Fieberabfalle die Schweißsekretion proportional der Temperaturabnahme vermehrt zu sein pflegt)[5]. Auch sprechen weder die Versuche von Stähelin am fiebernden Tiere, noch aber diejenigen von Carpenter und Benedict am Menschen für eine Unterdrückung der Wasserabgabe durch die Haut[6]. Ebensowenig überzeugend wirkt der Erklärungsversuch, demzufolge das Fieber zu einer Kochsalzretention (s. u.) infolge mangelhafter Nierenfunktion und diese ihrerseits zu einer Wasserretention führen soll.

Quellung des Zellprotoplasmas.

Es scheint mir nun aber, daß das vielleicht wichtigste, hier in Betracht kommende Moment bisher viel zu wenig beachtet worden ist: nämlich eine

---

1) W. Engels (Labor. R. Gottlieb, Heidelberg), Arch. f. exp. Path. 1904, Bd. 51, S. 346.

2) Schwenkenbecher und Inagaki (Med. Klinik von Krehl, Straßburg), Arch. f. exp. Path. 1906, Bd. 55, S. 203.

3) L. Krehl, Pathol. Physiologie 5. Aufl., 1907, S. 509.

4) Vgl. G. Lang (Med. Klinik, Tübingen), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79, S. 343. — Ausführliches über die Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung (Schwitzen, Wärmepolypnoe) bei R. Isenschmidt, Bethe-Embdens Handb. d. Physiol. 1926, Bd. 17, S. 36—46.

5) Schwenkenbecher und Inagaki (Med. Klinik von Krehl, Straßburg), Arch. f. exp. Path. 1905, Bd. 53, S. 365. Die Wasserdampfabgabe durch die Haut steht im allgemeinen in nahezu geradem Verhältnisse zur Temperatur und zum Sättigungsdefizit der Atmosphäre und wird schon durch mäßige Muskelarbeit gesteigert. Vgl. A. J. Kalmann (Labor. Zoth, Graz), Pflügers Arch. 1906, Bd. 112, S. 561. — E. Heilner (Physiol. Institut, München), Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 373.

6) Vgl. die **Literatur:** Fr. Kraus, l. c. S. 635—638 und P. F. Richter, l. c. S. 130 bis 131.

vermehrte Quellung der Gewebe, welche sowohl durch Säure-, als durch Alkalianhäufung bedingt sein könnte. Man war früher geneigt, das Fieber den »azidotischen Stoffwechselstörungen« anzureihen. Als hier in Betracht kommende Säuren wäre wohl in erster Linie an die Milchsäure und an die β-Oxybuttersäure zu denken. So einfach sind aber die Dinge keineswegs. Es liegen auch Angaben vor, denenzufolge Fieber im Blutserum nicht nur keine Abnahme, sondern sogar eine Zunahme der Alkaleszenz bewirken soll. Auch wird angegeben, daß eine Zunahme der Hydroxylkonzentration eine viel stärkere Zunahme der Quellung in den Geweben bewirken soll, als eine entsprechende Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Die »parenchymatöse Trübung« oder »trübe Schwellung«, welche die Organe an fieberhaften Krankheiten Verstorbener zu zeigen pflegen, sollen zum Teil Ausdruck einer erhöhten Zellquellung sein, die an einer Änderung des Brechungsindex kenntlich wird[1]) Wenn daher MAX HERZ[2]) die Hypothese aufgestellt hat, daß eine Quellung des Zellprotoplasmas die Quelle der Fieberwärme sei, so halte ich dies für eine Verwechselung von Ursache und Wirkung: Ich vermute also, daß nicht etwa das Fieber durch eine Protoplasmaquellung entsteht, daß vielmehr umgekehrt das Fieber auf dem Wege der Säureanhäufung in den Geweben unter Umständen eine vermehrte Quellung derselben herbeiführen kann.

Chlorretention.

Im Zusammenhange mit der Wasserretention im Organismus Fiebernder müssen wir auch der Chlorretention gedenken. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß man auf der Höhe mancher fieberhafter Erkrankungen (so insbesondere der Pneumonie, des Typhus und des Scharlachs, nicht aber des Malariaanfalles) den Harn auffallend arm an Chloriden findet[3]). Auch bei fiebernden Tuberkulösen sieht man regelmäßig mit der Temperatursteigerung die Kochsalzausscheidung fallen, ohne daß sich gleichzeitig eine Konzentrationsänderung des Urins bemerkbar machen müßte[4]); ebenso wurde bei künstlichem, durch Heuinfus oder durch Trypanosomen verursachtem Fieber Ähnliches beobachtet[5]). Man hat diese Erscheinung in verschiedenster Weise deuten wollen: so z. B. als Folge von Salzhunger infolge Unterernährung, von Chlorretention in degenerierten Geweben oder im zirkulierendem Eiweiß, als Ausgleich für den durch eine angebliche Mehrausscheidung von Phosphorsäure herabgeminderten osmotischen Druck des Blutes u. dgl. m. Ich für meine Person bin (in Übereinstimmung mit v. HÖSSLIN) der Meinung, daß alle derartigen Erklärungsversuche unzutreffend sind, und daß es sich einfach um eine durch geänderte Zirkulationsverhältnisse verursachte Störung der Nierenfunktion handelt; und zwar bin ich auf Grund von Beobachtungen über reflektorische Beeinflussung der Nierentätigkeit, die ich gemeinsam mit C. SCHWARZ ausgeführt habe[6]), zu dieser Ansicht gelangt. Da wir gesehen haben, daß ein künstlich durch Injektion von Pankreasgewebe, Terpentinöl oder Aleuronat hervorgerufener peritonealer Reizzustand die Tätigkeit der Niere derart zu beeinflussen vermag, daß die Menge der gelösten Bestandteile, insbesondere auch des Kochsalzes, unabhängig von der Wasserausscheidung in höchst auffälliger Weise abnimmt, nehme ich an, daß eine durch den fieberhaften Zustand hervorgerufene Zirkulationsstörung wahrscheinlich im gleichen Sinne zu wirken vermag. Als ein

---

[1]) Untersuchungen von FR. KRAUS und LIMBECK, STEINLE, MICHAELIS und RONA, HENDERSON. — E. PRIBRAM, Vortr. in der Wiener Biol. Ges. 22. Juni 1925.

[2]) M. HERZ, Wärme und Fieber, Wien 1893, S. 91.

[3]) **Literatur über Chlorretention im Fieber:** FR. KRAUS, l. c. S. 662—663. — P. F. RICHTER, l. c.

[4]) N. MEYEROWITSCH, Inaug.-Diss. Zürich 1911, ref. Zentralbl. f. d. ges. Biol. 1911, Nr. 1918.

[5]) v. HÖSSLIN, Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 53, S. 25.

[6]) O. v. FÜRTH und C. SCHWARZ, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 113.

weiteres vielleicht noch bedeutsameres Moment scheint mir aber die vorerwähnte Änderung des Quellungszustandes der Gewebe in Betracht zu kommen. Wir haben ja schon bei früherer Gelegenheit (Bd. 1, Vorl. 16, S. 201) gehört, in wie hohem Maße die Ödembildung und Kochsalzretention vergesellschaftet sind.

Wie Sie aus dem bisher Mitgeteilten ersehen können, ist die Hoffnung, durch Erforschung der Stoffwechselvorgänge dem Wesen des Fiebers näher zu kommen, bisher nicht in Erfüllung gegangen und wir müssen daher jetzt wieder zum Ausgangspunkte unserer Betrachtungen zurückkehren und, an TRAUBES früher erwähnten Gedankengang anknüpfend, die Erklärung für das Fieber in einer Störung der Wärmeregulierung suchen.

Ich kann nicht daran denken, hier die ganze Physiologie und Pathologie des Wärmehaushaltes[1]) vor Ihnen zu entwickeln, muß mich vielmehr damit begnügen, einige der wesentlichsten Momente hervorzuheben.

Chemische und physikalische Wärmeregulierung.

Man muß nach RUBNERS umfassenden Untersuchungen zwischen chemischer und physikalischer Wärmeregulierung unterscheiden. Während zur Erwärmung des Körpers bei sinkender Außentemperatur vorwiegend der erstere Mechanismus in einer Steigerung der im Körper vor sich gehenden Verbrennungen in Erscheinung tritt, erfolgt bei erhöhter Außentemperatur eine Steigerung der Wärmeabgabe auf physikalischem Wege, wobei außer der Wasserverdunstung durch Haut und Lungen auch die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung sowie durch Erwärmung der eingeatmeten Luft und der zugeführten Nahrung in Betracht kommt. Nach RUBNERS Versuchen wird die Grenze zwischen chemischer und physikalischer Regulierung durch den Ernährungszustand in dem Sinne verschoben, daß bei einem schlecht genährten Individuum die physikalische Wärmeabgabe erst bei höherer Temperatur einsetzt als bei einem gut genährten, was ja übrigens mit den Erfahrungen des täglichen Lebens übereinstimmt.

Bei Warmblütern steigt der Stoffwechsel bei Abnahme der Außentemperatur bis zu einem Maximum, das von J. GIAJA[2]) als Spitzenstoffwechsel (métabolisme de sommet) bezeichnet wird. Die Relation, welche angibt, um das Wievielfache der Spitzenstoffwechsel den Grundumsatz übertrifft, wird als Stoffwechselquotient bezeichnet: $\frac{\text{Spitzenstoffwechsel}}{\text{Grundumsatz}}$ = Stoffwechselquotient (Quotient métabolique). Dieser wird als Ausdruck für die Wärmeregulierungsfähigkeit angesehen. Er bewegt sich bei ausgewachsenen kleinen Warmblütern (Mäusen, Ratten, Vögeln) um 3—4 herum. Bei neugeborenen Kaninchen beträgt der Quotient nur 1,3 und steigt dann innerhalb einiger Tage auf 2 an. Adrenalin steigert den Grundumsatz bis zur Höhe des Spitzenstoffwechsels, derart, daß der Stoffwechselquotient sich der Einheit nähert.

Durch eine sehr hohe Außentemperatur wird die physikalische Wärmeregulierung schwer beeinträchtigt. Dies ist z. B. bei den Heizern auf Tropenschiffen bei ihrer Fahrt durch das Rote Meer der Fall. Da herrscht im Heizraume eine Durchschnittstemperatur von 40°. Obschon eine gewisse Trainierung auch hier

---

1) **Literatur über die Vorgänge der Wärmeregulierung:** O. LÖWY, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3, S. 330—354. — R. TIGERSTEDT, Nagels Handb. d. Physiol. 1905, Bd. 1, S. 593—606. — FR. KRAUS, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl., 1906, Bd. 1, S. 639—655. — L. KREHL, Pathol. Physiologie, 5. Aufl., 1907, S 472—489. 502 bis 566. — O. COHNHEIM, Physiol. d. Verdauung u. Ernährung, 1908, S. 408—412. — GRAHAM LUSK, Ernährung u. Stoffwechsel, 2. Aufl., 1910, S. 71—80. — P. F. RICHTER, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 549—555. — R. ISENSCHMIDT, Bethe-Embdens Handb. d. Physiol. 1926, Bd. 17, S. 26 ff. — E. GRAFE, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 9, S. 5—54.

2) J. GIAJA (Belgrad), Ann. de Physiol. 1925, Vol. 1, p. 596. — Compt. rend. de l'Acad. 1925, Vol. 181, p. 888.

möglich ist, muß die Arbeitszeit entsprechend geteilt werden (zweimal 4 Stunden), um eine allzu große Wärmestauung, die sich um + 1,5° herum zu bewegen pflegt, zu vermindern. Bei einem Falle von drohendem »Hitzschlage« wurde 40,5° gemessen. Dabei liegt der Appetit darnieder und Gewichtsstürze von 10—15 Pfund im Laufe von 1—1½ Monaten sind nichts Ungewöhnliches. Sehr gefährlich wird hier der Genuß von Alkohol, zu dem der gesteigerte Durst leicht verführt: 1 l Bier kann unter Umständen die Temperatur auf 40° hinauftreiben[1]. — Man hat berechnet, daß amerikanische Schnitter, welche bei heißem Wetter arbeiteten, täglich 12 l Schweiß verloren haben. Auch sollen Menschen in den Tropen 10—15 l Flüssigkeit täglich zu sich nehmen.

A. Löwy[2] hatte einmal Gelegenheit, drei blutsverwandte Individuen zu beobachten, die sich von ihren Mitbürgern insofern unvorteilhaft unterschieden, als sie weder Schweiß- noch Talgdrüsen besaßen. Diese Leute litten sehr schwer unter höherer Außentemperatur, die ihnen jede körperliche Arbeit unmöglich machte; sie bewirkte alsbald einen Anstieg der Körpertemperatur. Dennoch vermochten auch diese Individuen erhebliche Wassermengen mittels rein physikalischer Verdunstung durch die Haut abzugeben.

Bedeutung des Nervensystems für die Wärmeregulierung.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Nervensystem[3] einen wesentlichen Einfluß auf die Wärmeregulierungsvorgänge ausübt. Es ergibt sich dies schon aus der bereits Pflüger wohlbekannten Tatsache, daß bei Warmblütern mit durchschnittenem Halsmarke die Wärmeregulierung so gut wie aufgehoben erscheint, derart, daß sich dieselben den Veränderungen der Außentemperatur gegenüber gewissermaßen wie Wechselwarme verhalten. Auch scheint es, daß man solche Tiere durch infektiöses Material kaum zum Fiebern bringen kann. Eine ziemlich weitgehende Insuffizienz der Wärmeregulierung ist auch unter dem Einflusse tiefer Narkose bemerkt worden. Sehr interessant sind die von vielen Pathologen beobachteten und von Naunyn und Quincke experimentell studierten exzessiven Temperatursteigerungen nach Verletzungen des Halsmarkes, wie sie namentlich bei Frakturen von Halswirbeln bemerkt werden und bei denen zuweilen Temperaturen von 42—44° vorkommen; man führt dieselben auf ein Zusammentreffen aufgehobener Wärmeregulierung, verminderter Wärmeabgabe und verstärkter Wärmeproduktion in den Muskeln zurück.

Man hat nach Verletzung zahlreicher Hirnstellen Temperatursteigerungen beobachtet; der weitaus konstanteste dieser Befunde ist aber der sogenannte »Wärmestich«. Während Einstiche in das Vorderhirn die Körpertemperatur nicht wesentlich beeinflussen, wurden nach Verletzung des Corpus striatum enorme und langdauernde Temperatursteigerungen erzielt. Da auch elektrische Reizung der betreffenden Hirnpartien solche zu verursachen vermag, wird man nicht mit der Annahme fehlgehen, daß die Veränderung der Wärmeregulierung nach dem Wärmestich als ein Reizungssymptom anzusehen ist. Dabei ist es für uns von nebensächlicher Bedeutung, ob man ein besonderes »Wärmezentrum« annehmen will oder ob man mit der Vorstellung auskommt, daß die nervösen Zentren, welche die Muskeln und andere wärmebildende Organe beherrschen, sowie diejenigen, welche die Hautgefäße, die Schweißdrüsen und die Atembewegungen innervieren, in einer der Wärmeregulierung entsprechenden Weise reagieren.

---

[1] E. Pfeiffer, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1925, Bd. 29, S. 27.

[2] A. Löwy und Wechselmann, Virchows Arch. 1911, Bd. 206, S. 79 und Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 67, S. 213.

[3] **Literatur über die Bedeutung des Nervensystems für die Wärmeregulierung:** E. Grafe, Handb. d. Biochem. 1925, Bd. 9, S. 5—54. — Isenschmidt, l. c. S. 46—67.

Das Dreselsche Schema der nervösen Wärmeregulierung[1], das die Forschungen zahlreicher Autoren zusammenfaßt, belehrt uns darüber, daß die hier in Betracht kommenden Nervenbahnen von den Streifenkörpern ihren Ausgang nehmen und, im Tuber cinereum das Zwischenhirn passierend, weiterhin das verlängerte Mark und Rückenmark durchsetzen, von dem aus in allen Segmenten Verbindungszweige zum Grenzstrange abgehen. Wichtige sympathische Nervenbahnen verlaufen vom verlängerten Marke aus zu der Leber; ebensolche parasympathische Fasern verlaufen in den Bahnen des Vagus sowohl zu den Hautgefäßen als auch zu der Leber und zu den Muskeln. Warmblütige Tiere, denen das Halsmark durchschnitten ist, werden poikilotherm und büßen ihr chemisches Regulationsvermögen ein. Wird aber der Schnitt einige Segmente tiefer durch das obere Brustmark geführt, so fällt nur der physikalische Mechanismus weg, während der chemische erhalten bleibt. Auch die Ausschaltung des Zwischenhirnes kann Tiere poikilotherm machen.

Die Wärmeproduktion des ruhenden Menschen rührt zu etwa zwei Dritteln von den Umsetzungen in den Körpermuskeln her. Eine chemische Wärmeregulierung wird, wie bereits CLAUDE BERNARD gewußt hat, unmöglich, wenn man die motorischen Nerven durchschnitten hat. Lähmt man sie aber mit kleinen Kuraredosen, so bleibt die chemische Regulierung erhalten, weil die tonische Muskelaktion von sympathischen Nerven herrührt, die von diesem Gifte nicht affiziert werden[2].

Sehr bedeutungsvoll ist natürlich auch die Innervation der Hautgefäße. Sinkt die Bluttemperatur eines Menschen unter 37°, so krampfen sich die Hautgefäße zusammen und die Verbrennungen im Körperinnern werden angefacht, bis die normale Bluttemperatur wieder erreicht ist. Steigt aber die Bluttemperatur, so erschlaffen die Hautgefäße und die Verbrennungen im Körperinnern werden gemäßigt.

Wärme betäubt, Kälte erregt das Wärmezentrum. Daß dem wirklich so ist, hat BARBOUR im Laboratorium von Hans Horst Meyer gezeigt. Wird eine feine, doppelläufige, metallene Röhrensonde so in das Gehirn eines Kaninchens eingeführt, daß man die Gegend des Wärmezentrums erreicht und leitet man nun durch das Röhrchen kaltes Wasser hindurch, so bewirkt die Abkühlung des Zentrums, daß das Tier zu fiebern beginnt. Leitet man aber heißes Wasser hindurch, so sinkt die Körpertemperatur unter die Norm[3].

Hormonale Einflüsse auf den Wärmehaushalt.

Auch die hormonliefernden Drüsen, insbesondere die Schilddrüse, Nebenniere und Hypophyse, sind sicherlich an der Wärmeregulierung beteiligt. Schilddrüsenlose Tiere erscheinen in bezug auf die Wärmeregulierung minderwertig. Doch scheint es gegenwärtig festzustehen, daß trotz Fehlens der Schilddrüse die chemische Wärmeregulation noch vorhanden und nicht einmal wesentlich reduziert ist[4]. Auch bei nebennierenlosen Tieren erscheint der Wärmehaushalt gestört. Das Adrenalin kann durch seine mächtige verengernde Wirkung auf die Hautgefäße die Wärmeabgabe vermindern. Doch ist bei der gesteigerten Wärmebildung nach Verabreichung von Adrenalin auch die gesteigerte Atmung und Herztätigkeit beteiligt. Auch der Hypophyse wird ein Einfluß auf die Wärmeökonomie zugeschrieben. »Auch die Hypophyse hat mitzusprechen,« sagt HANS H. MEYER[5], »jedoch in anderer Art. Versagt sie oder ist sie operativ entfernt, so sinkt die Körpertemperatur unfehlbar tief unter die Norm und kann auch durch fiebererzeugende Mittel nicht in die Höhe getrieben werden.

---

[1] Abgebildet bei GRAFE, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 9, S. 24.
[2] FRANK, TANGL, MANSFELD.
[3] H. G. BARBOUR (Pharm. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 70, S. 1. — H. H. MEYER, Die Naturwiss. 1920, Bd. 8, S. 751.
[4] ISENSCHMIDT, a. a. O. S. 67—82.
[5] H. H. MEYER, a. a. O. S. 754.

Injiziert man aber solchen Tieren einen Extrakt aus dem Vorderlappen des Hirnanhanges, so steigt die Körpertemperatur wieder an und bleibt eine Zeitlang auf der Höhe. Da hat also allem Anscheine nach das Wärmezentrum selbst seine Erregbarkeit verloren gehabt und sie durch Zufuhr von diesem Hypophysenhormon vorübergehend wieder erhalten.«

Einstellung der Wärmeregulierung auf ein höheres Niveau.

LIEBERMEISTER hat die Anschauung vertreten, das Charakteristische für die Wärmeregulierung im Fieber sei die »Einstellung auf ein höheres Niveau«, derart also, daß die Wärmeregulierung zwar erhalten sei, die Einstellung aber nicht auf 37°, sondern auf eine höhere Temperatur erfolge. Diese Anschauung ist von vielen Autoren angenommen worden. Auch FRIEDRICH KRAUS bezog das Fieber auf »einen Reizzustand des zentralen Regulierapparates, in welchem sich derselbe verhält etwa wie eine Harfe, in der durch Pedaltritte eine Modulation in eine andere Tonart ausgeführt wird; mit strenger Beibehaltung aller Tonverhältnisse wird das Tonstück aus der einen in die andere Tonart transponiert«.

KREHL[1]) hat zu dieser Auffassung folgendermaßen Stellung genommen: »LIEBERMEISTER hat für diesen Zustand den Ausdruck gebraucht, die Regulation sei auf einen höheren Temperaturgrad eingestellt, einen Ausdruck, der je nach der philosophischen Stellung und je nach der Auffassung seitens der Forscher schroffe Ablehnung oder begeisterte Zustimmung gefunden hat. Die Formulierung ... ist eine Art von Gleichnis. Sie verliert jeden Reiz ... sobald man sie dogmatisch faßt ... Aber weder ist die Konstanz der Eigenwärme noch die Regulation von annähernd solcher Beschaffenheit wie beim Gesunden ... Die Labilität mancher Teile der regulatorischen Vorrichtungen im Fieber wird durch seine nahen Beziehungen zum Kollaps erwiesen, sowie durch die starke Beeinflußbarkeit der Temperatur.«

Fieberursachen und Antipyretica.

Wie mannigfaltig aber die Verhältnisse sind, ersehen wir schon aus der Fülle der Fieberursachen. Wir unterscheiden (nach TOENNIESSEN)[2]): Fieber durch Infektionserreger, körpereigene Eiweißabbauprodukte (s. u.), Anaphylotoxine, Durstfieber und Salzfieber, Fieber infolge Einverleibung von Kolloiden, von Adrenalin, Schilddrüsenstoffen und Thymus, von β-Tetrahydronaphthylamin, und schließlich Fieber infolge direkter Reizung des Wärmezentrums (Wärmestich und andere operative Eingriffe).

Auf die Frage der Antipyretica vermag ich hier nicht näher einzugehen und muß diesbezüglich auf die Lehr- und Handbücher der Pharmakologie verweisen. Es mag hier genügen hervorzuheben, daß HANS H. MEYER[3]) zwei Hauptkategorien fieberwidriger Mittel unterscheidet. Der eine Typus ist z. B. durch das Chinin repräsentiert. Dieses vermag selbst in großen Gaben die Temperatur normaler Individuen nicht herabzusetzen; wohl aber wirkt es beim Typhus und bei der Influenza fieberwidrig, weil es, unabhängig vom Nervensystem, die Verbrennungen im Organismus, also unmittelbar die Heizung hemmt. Viele andere Fiebermittel dagegen, wie das Antipyrin, Antifebrin und die Salizylate, bewirken Entfieberung durch anfängliche Narkose des Wärmezentrums und durch eine vom Gehirn aus veranlaßte Vermehrung der Wärmeabgabe.

Pyrogene Eigenschaften von Eiweißstoffen und Eiweißderivaten[4]).

KREHL und MATTHES waren zunächst geneigt, die Beobachtung, daß viele fieberhafte Krankheiten mit Albumosurie einhergehen, mit der Entstehung des Fiebers bei Infektionskrankheiten in unmittelbaren Zusammenhang zu bringen; sie hielten später aber diesen Standpunkt nicht mehr aufrecht. Die Frage des Albumosengehaltes des Blutes erscheint, wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe,

---

1) L. KREHL, Pathol. Physiol. 1918, 9. Aufl., S. 117.

2) TOENNIESSEN, Ergebn. d. inneren Med. 23.

3) H. H. MEYER, Naturwiss. 1920, S. 759.

4) KREHL, a. a. O. S. 101. — H. FREUND im Handb. d. Physiol. von Bethe-Embden 1926, Bd. 17, S. 95—98.

noch nicht geklärt; doch kann offenbar auch Albumosurie ohne Fieber bestehen und es liegt wohl nahe, dieselbe auf ein Zusammenfallen des Auftretens abnormaler Eiweißspaltungsprodukte im Blute mit Störungen der Nierentätigkeit zu beziehen. Eine große Rolle beim Eiweißfieber spielt die anaphylaktische Überempfindlichkeit. In ähnlicher Art vorbehandelte Individuen sind ein zweites Mal viel leichter zum Fiebern zu bringen.

Amerikanische Autoren behaupteten, daß das Fieber ein Resultat parenteraler Eiweißverdauung sei, ohne daß das Eiweiß bakteriellen Ursprunges sein müsse; so könne man bei Kaninchen durch wiederholte subkutane Einspritzungen von Eiereiweiß ein typhusähnliches Fieber erzeugen; der Unterschied zwischen der Wirkung des Eierklars und der Typhusbazillen im Organismus solle nur darin bestehen, daß sich das Eiereiweiß eben nicht vermehren kann[1]). Dagegen kommen SCHITTENHELM, WEICHHARDT und HARTMANN[2]), welche Tieren Eiereiweiß, Hammelserum, Peptone, Aminosäuren und Bakterienproteine intravenös einverleibt hatten, zu der gerade diametral entgegengesetzten Annahme, daß den tierischen Eiweißkörpern und ihren Spaltungsprodukten bei Beibringung von Mengen, die sich bei den Bakterienproteinen in sehr hohem Maße fiebererregend erweisen, jegliche temperatursteigernde Wirkung abgeht. E. NOBEL im Laboratorium von Edwin Faust vermochte wiederum aus durch Hitze abgetöteten Colibazillen sowie aus Kulturen derselben eine abiurete temperatursteigernde Substanz zu gewinnen[3]). SIEBERT und LAFAYETTE MENDEL[4]) zeigten, daß zwar die gewöhnlichen käuflichen Eiweißpräparate Fieber erzeugen, nicht aber alkohollöslische Proteinpräparate oder Eiweißsubstanzen, die frei von jeglichen bakteriellen Infektionen sind. Der viel zitierten Behauptung, daß das Fibrinferment fiebererregend wirke, ist durch Untersuchungen aus der Heidelberger medizinischen Klinik der Boden entzogen worden. Dagegen bewirkt der Zerfall von artfremden oder körpereigenen Blutkörperchen in der Blutbahn Fieber; auch bei dem Zerfalle der sehr labilen Blutplättchen scheinen pyrogene Stoffe in Freiheit gesetzt zu werden[5]).

Fieber infolge Eindringens korpuskulärer Elemente in die Blutbahn.

Es scheint übrigens, daß auch die einfache Anwesenheit korpuskulärer, körperfremder Teilchen genügen kann, um Fiebertemperaturen zu erzeugen. WOLFGANG HEUBNER erhielt nach Einspritzung feinster Paraffinsuspensionen einen regelmäßigen und deutlichen Temperaturanstieg und er weist darauf hin, daß auch beim Malariaanfalle zahlreiche korpuskuläre Elemente gleichzeitig in der Blutbahn auftreten[6]). Das Gießfieber der Messinggießer, ein der Malaria täuschend ähnliches Krankheitsbild, wird, nach Untersuchungen von K. B. LEHMANN, dadurch hervorgerufen, daß kleinste Teilchen von Zink oder Zinkoxyd in die Lungen gelangen[7]); es mag wohl sein, daß dieselben von den Alveolen aus in das Blut eindringen.

Vielleicht gehört auch das Methylenblau[8]) in diese Kategorie. Hunde sind leicht durch intravenöse Methylenblauinjektionen zum Fiebern zu bringen. Dabei tritt eine vermehrte Verbrennung des Leberglykogens,

---

[1]) V. C. VAUGHAN und Mitarbeiter (Univ. of Michigan), Journ. of the amer. Med. Assoc. 1909, Vol. 53, p. 629. — Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1911, Bd. 9, S. 458.

[2]) A. SCHITTENHELM, W. WEICHHARDT und F. HARTMANN (Erlangen), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 10, S. 448.

[3]) E. NOBEL (Labor. E. Faust, Würzburg), Arch. f. exper. Pathol. 1912, Bd. 68, S. 371.

[4]) F. B. SIEBERT and LAFEYETTE MENDEL, Amer. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 67, p. 105.

[5]) H. FREUND (Med. Klin., Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 105, S. 44; 1912, Bd. 106, S. 556.

[6]) W. HEUBNER (Göttingen), Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 46.

[7]) K. B. LEHMANN (Würzburg), Verhandl. d. Ges. d. Naturforsch. 1906, Bd. 78, S. 362.

[8]) DADLEZ und KOSKOWSKI (Lwow), C. R. Soc. de Biol. Vol. 96, p. 576. Chem. Zentralbl. 1927 II, S. 452.

eine Steigerung des Blutzuckers sowie eine Vermehrung des Glykogengehaltes in den Muskeln zutage.

Durch chemisch definierte Substanzen erzeugte Hyperthermien.

Man kennt auch eine Anzahl chemisch definierter Substanzen, welche bei geeigneter Applikationsweise Fieber zu erzeugen imstande sind. Hierher gehören Substanzen der Puringruppe. So fand BINZ, daß das Koffein in Gaben, die noch nicht zu Starre oder Krämpfen führen, temperatursteigernd wirken kann und zwar bezog er dies auf eine gesteigerte Innervation der Muskulatur. Ebenso war A. R. MANDEL imstande, bei Affen durch Xanthin, Koffein oder Kaffedekokt Temperatursteigerungen zu erzeugen, weswegen er sich für berechtigt hielt, den beim toxischen Gewebezerfalle freiwerdenden Purinbasen eine wichtige Rolle beim Fieber, (das oft mit einer vermehrten Ausscheidung der Purinkörper einhergeht), zuzuschreiben[1]. Auch das Atropin und Kokain können unter Umständen eine Temperatursteigerung bewirken[2], ebenso eine Reihe von Anthrachinonderivaten[3], ferner das Tyramin und das Nikotin[4]. Die eklatanteste Wirkung kommt aber, (wie zuerst STERN gefunden hat), dem Tetrahydronaphthylamin zu, welches, (nach Untersuchungen aus dem Laboratorium von H. H. Meyer), auf das Wärmeregulationszentrum erregend wirkt und Haut-, Muskel- und Nierengefäße in einen Kontraktionszustand versetzt[5]; auch eine erhöhte Muskeltätigkeit scheint beim Temperaturanstiege beteiligt zu sein[6]. Ebenso kann das Adrenalin unter Umständen temperatursteigernd wirken.

Salz- und Zuckerfieber.

Sehr merkwürdig ist schließlich das neuerdings viel studierte, aber dennoch unaufgeklärte »Salz- und Zuckerfieber«, d. i. eine Temperatursteigerung, welche bei Tieren und Menschen (besonders bei Säuglingen, jedoch auch bei Erwachsenen) nach intravenöser, subkutaner, oraler und rektaler Beibringung von Kochsalz- oder Zuckerlösungen bemerkt worden ist und welche anscheinend mit gesteigerter Wärmeproduktion und vermehrtem Eiweißumsatz einhergeht[7].

Bedeutung des Fiebers.

Zum Schlusse wollen wir uns jetzt die Frage vorlegen, welche Bedeutung denn eigentlich das Fieber für den Organismus besitzt.

Seit unvordenklichen Zeiten waren Ärzte wie Patienten von der Schädlichkeit des Fiebers durchdrungen und die Maßnahmen zur Unterdrückung desselben haben daher stets in der Therapie einen breiten Raum eingenommen. Die Entwicklung der wissenschaftlichen Pathologie schien zunächst derartige Vorstellungen zu stützen und man hat insbesondere die parenchymatöse und fettige Degeneration der Organe, eine Erschlaffung der Vasomotoren und eine Schwächung des Herzens, sowie eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes als unmittelbare schädliche Folgen der Temperatursteigerung als solchen hinstellen wollen. Neuere Untersuchungen haben dieser Anschauung den Boden entzogen und gezeigt, daß jene pathologischen Erscheinungen

---

[1] A. R. MANDEL (New York), Amer. Journ. of Physiol. 1904, Vol. 10, p. 452; 1909, Vol. 20, p. 439.

[2] Vgl. O. LÖWI, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3 I, S. 355.

[3] J. v. MAGYARI-KOSSA (Budapest), Arch. intern. de Pharmacodyn. 1910, Vol. 20, p. 157.

[4] Siehe Näheres in Heffters Handb. d. exper. Pharmakol.

[5] JONESCU (Pharmakol. Inst., Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S. 345.

[6] H. MUTCH und M. PEMBREY, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 43, S. 109.

[7] Untersuchungen von BINGEL, COBLINER, FINKELSTEIN, H. FREUND, E. GRAFE, FRIBERGER, HEIM und JOHN, HORT und PENFOLD, NOTHMANN, SCHLOSS, VERZÁR.

sicherlich nicht in erster Linie der Wirkung der Fieberhitze, vielmehr der Intoxikation durch die Produkte pathogener Mikroorganismen zuzuschreiben sind. Wenn man auch heute die Frage, ob denn das Fieber eigentlich nützlich oder schädlich sei, keineswegs klar und präzise zu beantworten vermag, bricht sich doch mehr und mehr die Ansicht Bahn, daß der fieberhaften Temperatursteigerung ein Heilbestreben der Natur zugrunde liegen dürfte[1]). Wir verfügen über eine Reihe von Beobachtungen, welche auf die günstige Beeinflussung infektiöser Prozesse durch die Hyperthermie hinweisen; so gehören Beobachtungen über die Pneumonie, Diphtherie, die Hühnercholera und den Schweinerotlauf, über Septikämie, über Erysipel, über Infektionen mit Milzbrand, Streptokokken, Pneumokokken und Bacterium coli hierher[2]). Dabei kann nun anscheinend die erhöhte Temperatur entweder die Bakterien unmittelbar ungünstig beeinflussen oder aber die bakterizide Kraft des Blutes bzw. die Produktion von Antikörpern, vielleicht auch die phagozytäre Kraft zelliger Blutelemente erhöhen. Beobachtungen über die Agglutinin- und Hämolysinbildung im Fieber legen den Gedanken an eine Bedeutung der Temperatursteigerung für die Produktion von Antikörpern sicherlich nahe. Daher stellen sich auch manche moderne Pharmakologen auf den Standpunkt, daß die Anwendung der Antipyretica weitmehr die Absicht verfolgt, dieselben als Fiebernarkotika wirken zu lassen und gewisse Begleiterscheinungen des Fiebers, (wie beschleunigte Herzaktion und Atmung, Unruhe, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit u. dgl.), zu bekämpfen, als die Temperatursteigerung zu unterdrücken. Freilich sind hier die Meinungen noch geteilt.

So räumt denn auch auf diesem Gebiete die experimentelle Forschung altehrwürdige Irrtümer schonungslos bei Seite, um für neue Bestrebungen neue Wege freizulegen.

Wir sind am Ende unserer langen, mühevollen Wanderung angelangt. Lassen Sie mich denn, da ich mich nun zum Abschiede von Ihnen wende, einem Jeden, der mich freundlichen Sinnes bis hierher begleitet hat, herzlich danken. Ich habe Sie durch weite Gebiete der Welt organischen Geschehens, so gut ich es wußte, geführt und Ihnen die bunte Fülle von Bildern, die meinen Augen erreichbar waren, so gut ich es verstand, gedeutet. Ich weiß sehr wohl, daß die Zukunft meinen Deutungen gar oftmals unrecht geben wird, und daß anderen, mit besseren Brillen bewaffneten Augen viele Dinge in anderem Lichte erscheinen müssen. Auch bin ich mir im Klaren darüber, daß gar Manches, was uns heute feststehende Wahrheit dünkt, den Epigonen ein nachsichtiges Lächeln abnötigen wird. »Es irrt der Mensch, so lang er strebt.« So muß ich mir denn das Bewußtsein der Redlichkeit meines Strebens genügen lassen.

Schlußwort.

Was uns aber im Gefühle der Unzulänglichkeit unserer Erkenntnis zu trösten vermag, ist das Bewußtsein, daß wir alle, die wir die Rätselfragen der lebendigen Welt zu lösen bemüht sind, im Dienste einer großen Sache stehen, und daß uns, die wir heute leben, die Gnade zuteil geworden ist, eine große Kulturepoche mitzuerleben, in der die Welt —

---

1) **Literatur über die Bedeutung des Fiebers für den Organismus:** P. E. Richter, Handb. d. Biochem. 1927, Bd. 7, S. 551—556. — Grafe, l. c. S. 371—374.

2) Löwy und Richter, Rovighi, Walther, Filehne, Rolly und Meltzer, Lüdke, Fukuhara, Lissauer, Kost u. a.

allem sozialen und politischen Elende zum Trotz, das uns so oft den Atem benimmt — beflügelten Laufes neuen Zielen entgegeneilt.

Lassen Sie uns denn daran glauben, daß alle die Bausteine, ob groß, ob klein, an denen das heute lebende Geschlecht von Naturforschern seine Kräfte erprobt, mit dazu beitragen mögen, den Wunderbau zukünftiger Kultur und Wissenschaft erstehen zu lassen, von dem wir für spätere Geschlechter all das erhoffen, was wir selbst nur ahnen, nicht aber schauen durften: die Erlösung der Völker von abwendbarem Übel des Leibes und der Seele, von Not und von Wahn und den Sieg echter Menschlichkeit.

Wien, im März 1928.

Für die wertvolle Unterstützung beim Lesen der Korrekturen bin ich Herrn Dozenten Dr. Fritz Lieben, für die sorgfältige Anfertigung des größten Teiles des Registers Herrn Dr. Nikolaus Alders zu herzlichem Danke verpflichtet.

Register.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.